

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1902-1903 — N° 157

---

DE LA  
**CRYOGÉNINE**

(Metabenzamidosemicarbazide)

ET  
DE SES EMPLOIS THÉRAPEUTIQUES

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

*Et soutenue publiquement le 2 Avril 1903*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Georges DEMURGER**

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon  
Ex-Interne de Saint-Joseph

*Né le 17 Septembre 1876, à Epinal (Vosges)*



LYON

IMPRIMERIE WALTENER & C<sup>e</sup>, SUCCESSEURS DE MOUGIN-RUSAND

3, Rue Stella, 3

1903



DE LA  
CRYOGÉNINE

(Metabenzamidosemicarbazide)

ET  
DE SES EMPLOIS THÉRAPEUTIQUES



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1902-1903 — N° 157

---

DE LA  
**CRYOGÉNINE**

(Metabenzamidosemicarbazide)

ET  
DE SES EMPLOIS THÉRAPEUTIQUES

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

*Et soutenue publiquement le 2 Avril 1903*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Georges DEMURGER**

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Ex-Interne de Saint-Joseph

*Né le 17 Septembre 1876, à Epinal (Vosges)*



LYON

IMPRIMERIE WALTENER & C<sup>ie</sup>, SUCCESSIONS DE MOUGIN-RUSAND

3, Rue Stella, 3

---

1903

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. . . . . DOYEN.  
LACASSAGNE . . . . . ASSESSEUR.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVÉAU

## PROFESSEURS

|                                                          |   |                |
|----------------------------------------------------------|---|----------------|
| Cliniques médicales . . . . .                            | } | MM. LÉPINE.    |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                        |   | BONDET.        |
| Clinique obstétricale et Accouchements. . . . .          |   | BARD.          |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                       |   | PONCET.        |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . |   | JABOULAY.      |
| Clinique des maladies mentales . . . . .                 |   | FOCHIER.       |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .              |   | GAYET.         |
| Physique médicale . . . . .                              |   | GAILLETON.     |
| Chimie médicale et pharmaceutique . . . . .              |   | PIERRET.       |
| Chimie organique et Toxicologie . . . . .                |   | WEILL.         |
| Matière médicale et Botanique . . . . .                  |   | MONOYER.       |
| Parasitologie . . . . .                                  |   | HUGOUNENQ.     |
| Anatomie . . . . .                                       |   | CAZENEUVE.     |
| Anatomie générale et Histologie. . . . .                 |   | FLORENCE.      |
| Physiologie. . . . .                                     |   | LORTET.        |
| Pathologie interne . . . . .                             |   | TESTUT.        |
| Pathologie externe . . . . .                             |   | RENAUT.        |
| Pathologie et Thérapeutique générales . . . . .          |   | MORAT.         |
| Anatomie pathologique . . . . .                          |   | TEISSIER.      |
| Médecine opératoire . . . . .                            |   | AUGAGNEUR.     |
| Médecine expérimentale et comparée. . . . .              |   | MAYET.         |
| Médecine légale . . . . .                                |   | TRIPPIER.      |
| Hygiène . . . . .                                        |   | POLLOSSON (M.) |
| Thérapeutique. . . . .                                   |   | ARLOING.       |
| Pharmacologie . . . . .                                  |   | LACASSAGNE.    |
|                                                          |   | COURMONT (J.)  |
|                                                          |   | SOULIER.       |
|                                                          |   | X...           |

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

|                                                     |                          |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|
| Clinique des maladies des femmes. . . . .           | MM. POLLOSSON(A.) agrégé |
| Maladie des voies urinaires . . . . .               | CHANDELUX, —             |
| Maladies des oreilles, du nez et du larynx. . . . . | LANNOIS, —               |
| Propédeutique médicale . . . . .                    | ROQUE, —                 |
| Propédeutique chirurgicale . . . . .                | ROLLET, —                |
| Propédeutique de gynécologie . . . . .              | CONDAMIN, —              |
| Anatomie pathologique . . . . .                     | DEVIC, —                 |
| Physiologie. . . . .                                | DOYON, —                 |
| Accouchements . . . . .                             | FABRE, —                 |
| Botanique . . . . .                                 | BEAUVISAGE, —            |

## AGRÉGÉS

|         |                 |                |               |
|---------|-----------------|----------------|---------------|
| MM.     | MM.             | MM.            | MM.           |
| ROUX.   | SIRAUD.         | BÉRARD.        | VILLARD.      |
| COLLEL. | DURAND.         | SAMBUG.        | TIXIER.       |
| BOYER.  | PIC.            | BORDIER.       | FABRE.        |
| BARRAL. | PAVIOT.         | COURMONT (P.). | REGAUD.       |
| MOREAU. | NOVÉ-JOSSERAND. | CHATIN.        | CAUSSE, ch... |
| VALLAS. |                 |                |               |

M. BEAUDUN, Secrétaire

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, Président ; M. COLLET, Assesseur ;  
MM. BOYER et CHATIN, Agrégés.

*La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

## AVANT-PROPOS

---

Au terme de nos études médicales, nous n'éprouvons pas de plaisir plus doux que celui de remercier tous ceux qui ont aidé à mener à bien la tâche que nous nous étions fixée. Après sept années d'études, années qui se sont, hélas, vite envolées, nous atteignons bientôt le but, grâce aux bons conseils qui nous ont été prodigués de toutes parts et *larga manu*. A ma mère, à mon père vont tout d'abord nos remerciements les plus sincères, car ils ne nous ont ménagé ni leur temps, ni leur patience, et le premier devoir d'un fils reconnaissant est de leur dédier ce modeste travail.

C'est auprès de M. le professeur LÉPINE que nous avons réellement commencé nos premières armes médicales, alors que, près du regretté professeur OLLIER, nous touchions aux études chirurgicales. Pendant nos deux années d'externat, nous avons successivement profité de l'enseignement de M. le professeur GAYET, auprès duquel nous sommes restés quatorze mois du-

rant, de M. le docteur VINCENT, de M. le professeur AUGAGNEUR. Tous, ils ont droit à notre reconnaissance, car ils ont dirigé nos pas chancelants et nous nous souviendrons toujours que c'est auprès d'eux que nous avons reçu l'enseignement pratique en même temps que les leçons théoriques les plus complètes. Pendant nos deux années d'internat à l'hôpital Saint-Joseph — et à vrai dire ce ne furent pas deux années, mais quelques semaines, — nous avons complété notre bagage pratique et nous emportons de nos maîtres un inoubliable souvenir.

M. le docteur CLÉMENT, dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne pendant un an, nous a véritablement traité avec amitié, et nous espérons qu'il voudra bien recevoir le témoignage de reconnaissance de son élève.

Nous avons aussi eu l'honneur d'être tour à tour l'interne de MM. GOULLLOUD et RAFIN.

Leurs enseignements ne resteront point stériles et nous n'oublierons pas que, dans de douloureuses circonstances, ils nous ont témoigné leur estime. A cet égard, les docteurs LAGUAITE, JACQUEAU, SARGNON, VERRIÈRE, ont aussi droit à nos remerciements.

Nous n'oublierons pas nos collègues de l'internat, les docteurs GAILLARDON, BOISSAT, BERTIER et nos camarades FAY et BONNIER. Quant à notre ami PLANTIER, il fut notre *alter ego*, et son amitié restera gravée dans notre mémoire comme nous espérons que notre souvenir sera gravé dans la sienne.

L'idée première de ce travail est due à MM. A. et L. LUMIÈRE; nous ne trouvons pas pour les remercier de

paroles assez éloquentes, car ce qu'ils ont fait pour nous demande autre chose que des remerciements. Qu'ils reçoivent la plus large part de notre gratitude !

L'étude chimique et pharmacodynamique de la cryogénine nous a été fournie par eux, et leur laboratoire de physiologie nous a été largement ouvert.

Notre président de thèse, M. le professeur SOULIER, nous permettra de lui exprimer notre respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en daignant accepter la présidence de ce travail. Quand nous nous sommes adressés à lui, il nous a reçu avec une bienveillance que nous ne saurions oublier.

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## INTRODUCTION

---

La métabenzamidosemicarbazide, que nous verrons dériver de la série aromatique, est de date toute récente, et ses propriétés antithermiques ont déjà suscité différents travaux sous le nom de cryogénine ( $\kappa\rho\upsilon\sigma\varsigma$ , *froid* ;  $\gamma\epsilon\nu\nu\alpha\omega$ , *j'engendre*). Notre étude comprendra donc dès l'abord l'historique de cette question et nous diviserons ce chapitre premier en deux parties, soit que nous étudions tout d'abord l'historique des semicarbazides en général et au point de vue clinique et pharmacodynamique, soit que nous rappelions les travaux cliniques entrepris avec la cryogénine.

Nous consacrerons le chapitre second à l'étude chimique de la cryogénine, jetant un rapide coup d'œil sur les semicarbazides voisines. Nous ferons de même pour l'étude pharmacodynamique qui fera l'objet du chapitre III.

Le point de vue important pour nous et qui nous reliendra le plus longuement sera l'étude clinique de la cryogénine et ce dernier chapitre sera forcément

scindé en plusieurs parties. En tête, nous placerons l'étude de l'action antipyrétique de ce médicament chez les tuberculeux. C'est d'ailleurs pour cette catégorie de malades que la cryogénine commence à se vulgariser. Nous verrons comment agissent les doses faibles, les doses fortes, comment il faut se soucier du terrain sur lequel on fait évoluer le médicament, la nature de l'affection, l'état général du sujet, enfin nous essaierons de trouver une ligne de conduite à suivre suivant les différents degrés thermométriques et les doses de cryogénine à prescrire. Les observations que nous avons pu recueillir dans les divers services de médecine des hôpitaux de Lyon nous serviront à établir nos conclusions, et l'inspection seule des tracés nous donnera une idée de la puissance antithermique de la cryogénine.

Les chapitres qui suivront nous retiendront moins longuement, car, si la cryogénine a pu être employée dans la grippe, le rhumatisme articulaire aigu, l'érysipèle, la pneumonie, la fièvre typhoïde, ce ne sont que des cas isolés et nos conclusions à ce sujet ne peuvent être que provisoires. Il faut attendre que de plus nombreuses observations viennent confirmer les succès que nous rapportons, malheureusement en trop petit nombre.

---

## CHAPITRE PREMIER

---

### HISTORIQUE

---

#### A

Les semicarbazides sont connues depuis très longtemps et c'est surtout les travaux allemands qui nous les ont fait connaître. Tour à tour, Fischer (*Liebigs Annalen der chimie*), Curtius (*Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*), Ch. Heuser, Bruning, Wiedmann, Thiele Bailey, Pellizzani, Skinner, C. Hofman (*Journat für praktische chemie*), Rudolf, ont indiqué les modes de préparations des diverses semicarbazides. Puis, MM. A. et L. Lumière et Chevrotier (1) ont décrit des semicarbazides nouvelles dont l'étude détaillée nous entraînerait trop loin. Parmi ces dernières, ils ont donné le nom de cryogénine à celle qui paraît douée de propriétés antithermiques les plus marquées (Brevet français, juin 1902). Depuis son apparition, ce corps a déjà suscité de nombreuses recherches cliniques et nous allons en rapporter brièvement l'historique.

---

(1) A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE et J. CHEVROTIER. — *Sur les Semicarbazides et leurs Propriétés pharmacodynamiques*. 1 vol. de 424 p. Lyon. Imp. Waltener et Cie, 1903.

## B

Le terme de cryogénine paraît pour la première fois dans une communication de MM. A. et L. Lumière et Chevrotier à l'Académie des sciences (21 juillet 1902). Ils ont étudié la toxicité de la cryogénine sur les animaux, les modifications qu'elle fait subir à la circulation, à la respiration, à la nutrition. Ils ont surtout attiré l'attention sur l'action antipyrétique, principalement chez les animaux fébricitants. Cette découverte de l'action antipyrétique n'a pas été lettre morte, et, dès le 23 novembre 1902, M. Dumarest publiait dans le *Lyon médical* les résultats qu'il avait obtenus dans le traitement de la fièvre des tuberculeux. L'auteur a mis gracieusement à notre disposition les observations qu'il a recueillies et qui ont fait l'objet de son travail.

Le 19 novembre 1902, M. le docteur Gelibert fait une communication à la Société des sciences médicales et confirme les résultats obtenus au Sanatorium d'Hauteville par le docteur Dumarest. Voici, du reste, les principaux passages de sa communication :

« La cryogénine se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur légèrement amère qui n'est pas désagréable. Elle est soluble à 2,50 pour 100 dans l'eau, soluble dans la plupart des dissolvants organiques. Elle donne une solution aqueuse ou hydro-alcoolique très stable, pouvant être chauffée à l'autoclave à 120° sans décomposition. Sa

toxicité est très faible et nous voyons survivre des animaux qui en ont reçu en injection intra-veineuse 2 gr. 50 par kilogramme. Sur des animaux normaux, la solubilité relativement faible du produit (2,50 pour 100), ne permet pas d'introduire par injections intra-veineuses ou sous-cutanées des doses très élevées, car le volume du liquide injecté produirait à lui seul quelques désordres. Cependant un lapin de 2 kil. 420 a reçu dans la veine marginale de l'oreille une injection de 300<sup>cc</sup> représentant 6 grammes de cryogénine et a survécu à cette injection. La température initiale qui était de 39°9, s'est abaissée progressivement jusqu'à 34°1 pour remonter à 38°9 au bout de 24 heures.

Au point de vue de l'absorption, les solutions de cryogénine ne paraissent pas avoir, localement, d'action sur les albuminoïdes. Après l'injection, la petite boule d'œdème disparaît rapidement; l'animal ne semble pas éprouver de douleur, et l'on ne constate, au point injecté, ni douleur, ni empâtement.

Par voie gastrique, la cryogénine ne donne pas de troubles digestifs. Chez l'homme, la dose d'un gramme, prise en cachet ou en solution, ne provoque ni nausées, ni vomissements, ni douleurs à l'épigastre. Le malade accuse à peine quelques sueurs si la première dose atteint 1 gramme. Il n'en a pas avec des doses fractionnées. D'ailleurs, des digestions artificielles réalisées *in vitro* ont montré que le travail digestif était très peu modifié par la présence de la cryogénine. Ainsi, pour la diastase du malt, la saccharification de l'empois d'amidon contenant 1 % de cryogénine, a été de 86/100 de celle du ballon témoin.

Au point de vue de l'élimination, on n'a pas encore pu déterminer exactement sous quelle forme chimique la cryogénine était expulsée, et des recherches sont actuellement en cours pour nous fixer sur ce point. En tout cas, elle ne paraît pas s'éliminer en nature. La quantité d'urine n'est jamais diminuée et les principaux éléments constitutifs ne subissent aucune variation. De même, l'examen chimique et microscopique des urines chez ces animaux n'a jamais montré d'éléments pathologiques, sucre, albumine ou cylindres. »

Le 29 décembre 1902, M. le professeur Marey présentait à l'Académie des sciences un travail du professeur Carrière de Lille qui a employé la cryogénine dans le traitement de la fièvre typhoïde, de la grippe, du rhumatisme, de l'impaludisme. Dans toutes ces affections, dit-il, la température a toujours été notablement abaissée, mais c'est surtout chez les tuberculeux que la cryogénine lui a donné les meilleurs résultats. Le professeur Carrière s'exprime ainsi dans le travail qu'il a fait présenter :

« Je dois dire que dans les infections aiguës la chute est généralement peu accentuée ( $2/10$  à  $8/10$  de degré). C'est ce que j'ai observé dans les angines, dans la diphtérie, dans les bronchites, les broncho-pneumonies, les pleurésies. C'est ce que j'ai encore constaté dans la rougeole, la scarlatine, la variole, la varicelle.

« Dans tous ces cas, chute de  $0^{\circ},2$  à  $0^{\circ},8$  survenant 1 ou 2 heures après l'ingestion et persistant 5 à 6 heures, pouvant persister 48 heures à 3 jours après une administration prolongée.

« Dans la *fièvre typhoïde*, la cryogénine abaisse la

température de 1°,5 à 2°, les autres symptômes restant les mêmes, de telle sorte que des fièvres typhoïdes traitées dès le 4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> jour avec la cryogénine peuvent évoluer sans fièvre pendant toute leur durée. J'ai commencé dans ces cas par des doses fortes, continuées 1 ou 2 jours, puis diminuées et enfin espacées.

« Dans la *grippe* de toutes formes, bons résultats.

« Dans le *rhumatisme* les résultats ont été variables, tantôt peu accusés (0°,3 à 0°,8 de chute), tantôt très accusés ( 1°,6 à 2°, 3 de chute).

« Dans la *fièvre nerveuse*, la chute thermique a été très marquée. Il en fut de même dans une *fièvre chlorotique*.

« Dans les *fièvres de suppurations* (consécutives à des abcès ou des collections purulentes ouvertes) la cryogénine absorbée avant le moment où la température monte, abaisse cette dernière et supprime la poussée fébrile.

« Dans quelques cas d'*impaludisme* les résultats ont été satisfaisants et comparables à ceux que l'on obtient à l'aide de la quinine.

« Enfin il semble que la cryogénine ait surtout une action élective sur la *fièvre des tuberculeux*. Chez ces malades, la cryogénine n'a qu'une action peu intense lorsqu'il s'agit de formes aiguës (granulie, méningite, péritonites aiguës, broncho-pneumonie, pneumonie caséeuse ; mais l'action est extrêmement intense dans la fièvre des formes chroniques. A doses moyennes la cryogénine ramène la température à la normale, si élevée qu'elle soit primitivement. Cette chute dure 24 heures en général. Si l'administration est continuée

plusieurs jours, on peut voir son action se prolonger pendant longtemps et quelquefois même la température ne s'élève plus.

« J'ai en ce moment des tuberculeux qui, en septembre, avaient 39° à 39°,5 chaque soir et qui, depuis qu'ils ont pris ou qu'ils prennent de la cryogénine, ne montent pas à plus de 37°,8.

« Dans tous ces cas, j'ai commencé par donner la dose forte, je la continue pendant deux jours, je diminue ensuite de 0 gr. 10 par jour jusqu'à moitié de la dose primitive. Si la fièvre ne reparait pas j'interromps 1 jour, puis 2, 3, etc. Si elle reparait, je redonne la cryogénine à une dose de 0 gr. 10 plus élevée.

« Je n'ai jamais noté d'accidents, de frissons, de diarrhée, de céphalée, d'insomnie, de troubles digestifs, d'anorexie à la suite de l'administration courte ou prolongée de ce médicament.

« J'ai souvent noté des sueurs plus ou moins abondantes et, dans un cas de dothiéntérie, une éruption miliaire respectant la face et la partie moyenne des membres, mais confluyente en tous les autres points. Dans ce cas il y eut en même temps hémoglobinhémie et hémoglobinurie, mais je dois dire que la dose un peu forte de 1 g. 50 par jour chez un enfant de 14 ans et demi avait été prolongée 5 jours.

« Dans les états fébriles comme chez les sujets sains on note seulement une légère augmentation de la quantité des urines, une légère leucocytose, une légère diminution de la tension artérielle.

« Dans tous les cas la cryogénine était donnée en cachets ou en potions, en une ou deux prises avant

que la température ne commençât à monter, c'est-à-dire vers 1 heure ou 2 heures de l'après-midi. »

Lorsque parut cette communication de M. le professeur Carrière, nous avions nous-même déposé au *Lyon Médical* une relation d'un cas de dothiënenterie traitée exclusivement par la cryogénine. Notre modeste travail parut dans le n° du 18 janvier 1903, du *Lyon Médical*. Nous avons reproduit plus loin l'observation intégrale et le tracé de la courbe thermique de notre malade.

Le 1<sup>er</sup> février 1903 paraît dans le *Marseille Médical* un nouveau travail du Dr Boy-Teissier et de M. Bruneau sur les propriétés antithermiques de la cryogénine.

Voici la conclusion de ce travail :

« J'ai essayé la cryogénine dans la fièvre typhoïde, dans l'érysipèle, dans le rhumatisme articulaire aigu, dans la pneumonie, dans la grippe avec hyperthermie, dans une fièvre par infection stercorale, dans une fièvre à haute température rappelant assez bien la typho-bacillose de Landouzy.

« Je crois pouvoir formuler comme suit les résultats de mon observation :

« 1<sup>o</sup> La cryogénine à la dose de 2 grammes, 1 gr.50, 1 gramme, voire même 0.80 centigrammes, abaisse presque toujours la température de 1 à 3 degrés dans ces maladies fébriles.

« 2<sup>o</sup> L'abaissement de température se fait très rapidement; parfois 1 heure après l'administration du remède; le plus ordinairement entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> heure l'abaissement se fait.

« 3<sup>o</sup> La durée de l'abaissement est assez variable,

suivant la nature de l'infection très probablement, et par conséquent suivant la cause de l'hyperthermie. Elle oscille entre 6 heures, durée minima observée, et 18 heures pour une seule dose. Après plusieurs doses successives données dès que le thermomètre accusait nettement un mouvement de hausse, l'abaissement peut se maintenir assez longtemps sans nouvelle dose quatre jours de suite, dans un cas de dothiéntérie; le plus ordinairement 24, 30 ou 48 heures.

« 4° Après que l'abaissement est obtenu à l'aide d'une dose massive, il suffit d'une dose moitié moindre et souvent plus petite encore pour maintenir la température aux environs de  $38^{\circ}$ ,  $38^{\circ},5$  pendant la durée de l'affection.

« 5° Convaincu que je suis, qu'il doit être mauvais de faire évoluer une maladie pyrétiq. avec une température trop voisine de la normale, je me suis refusé à l'administration de doses qui auraient peut-être produit des abaissements plus considérables encore; j'attendais que le thermomètre marquât nettement son mouvement d'ascension pour redonner une nouvelle dose de cryogénine.

« 6° Je n'ai jamais observé de collapsus, malgré l'abaissement, plusieurs fois observé, de 4 degrés ( $40^{\circ},5$  à  $36^{\circ},5$ ).

« 7° Dans plusieurs cas (fièvre typhoïde, rhumatisme, fièvre d'infection par fistule stercorale au 72<sup>e</sup> jour d'une fièvre typhoïde (fièvre typhobacillaire) j'ai observé des sueurs profuses (deux fois absolument extraordinaires comme abondance) sans autres conséquences d'ailleurs.

« 8° L'action sur le système nerveux, sur le cœur, sur les reins, m'a paru sans caractère méritant d'être noté.

« Cependant le nombre des contractions du cœur s'abaisse en même temps que la température, quoique dans des proportions bien moindres; on a constaté que, pour un abaissement de 3°, le pouls est passé de 90 à 72 : une fois il est tombé de 112 à 100 pour un abaissement de 1°5. La tension se relève aussi un peu avec le ralentissement, il n'a pas été noté de différence au sphygmomètre Verdin de plus de 2 à 3 degrés, pour les plus grandes défervescences.

« 9° Les sels de l'urine, après l'absorption de la cryogénine, restent sans changement. L'urée seule paraît légèrement augmentée.

« 10° L'élimination de la cryogénine par l'urine commence très rapidement : la réaction vert émeraude que donne à froid la liqueur bleue de Fehling avec l'urine cryogéninée a été trouvée une heure après l'absorption d'un gramme. Chez les malades qui ont pris de la cryogénine plusieurs jours de suite la réaction vert émeraude a été trouvée 5, 6 et même 7 jours après la dernière dose.

« 11° La persistance de la réaction vert émeraude montre que le médicament s'accumule dans l'économie et explique l'efficacité des doses faibles après la première dose massive.

« 12° Le passage de la cryogénine dans les urines des maladies pour lesquelles la diazoréaction d'Erlich est utilisée n'a qu'une influence minime sur la diazoréaction; on doit cependant être prévenu que la teinte

carminée est légèrement portée vers l'ocre, et que la teinte ocre est la règle pour toute urine cryogéninée normale ou pathologique sur laquelle on tente la diazoréaction. »

M. le Professeur Poncet a traité un rhumatisme tuberculeux à l'aide de la cryogénine et, dans la *Gazette des Hôpitaux* du 20 janvier (1903) il s'exprime ainsi à ce sujet :

« La cryogénine administrée en deux cachets de 0,25 par jour, paraît avoir eu une heureuse influence chez ce malade. Deux jours, après son emploi, il se disait très soulagé. Le fait est, que dans l'espace de cinq à six jours, le gonflement des articulations, des gaines tendineuses avait disparu, en même temps que les douleurs. Depuis lors, semblable résultat s'est produit chez une autre de mes malades, atteinte de rhumatisme tuberculeux polyarticulaire dans le cours d'une tumeur blanche du poignet. Il semble donc, jusqu'à plus ample informé, qu'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence. Dans tous les cas, je ne vois aucun inconvénient à user en pareil cas, de la cryogénine à la dose de 0,50 cent. à un gramme par jour, ce produit pharmaceutique, déjà bien étudié, étant à cette dose sans aucun danger ».

Enfin, dans l'*Echo médical du Nord* du 15 mars 1903, nous trouvons un long travail de M. le Professeur Combemale et de nombreuses observations. L'auteur formule ainsi ses conclusions :

« (a) La cryogénine est sans conteste un antithermique fidèle. Entre nos mains elle a toujours répondu à notre attente ; et lorsque la fièvre ne cédait pas

l'explication nous en apparaissait simple : ou le cachet avait été vomé ou un état intestinal préexistait qui permettait de supposer une non-assimilation du médicament.

(b) Le cryogénine est un antithermique modéré. Dans la plupart des cas que relatent nos observations, c'est d'un degré environ que la fièvre est abaissée avec des doses de 0 gr. 50 et 1 gr. Beaucoup de cliniciens penseront comme nous qu'il est meilleur en tous cas cliniques de modérer la fièvre, de la ramener entre 37° et 37° 5 par exemple, que de la précipiter au-dessous de 36°. Aussi nous estimons que c'est une qualité pour un antithermique que de n'en obtenir que des effets moyens.

Nous rapportons quelques cas où précisément l'hypothermie a été obtenue; si nous les signalons, nous ne croyons pas devoir les porter au compte de la cryogénine. Nous ferons remarquer, en effet, que ces cas sont ceux des malades dont l'état général était le plus atteint, dont les réactions vitales étaient le moins coordonnées, dont le pronostic, en un mot, était le moins satisfaisant.

(c) Le tuberculeux, le typhoïsant, l'infecté, tirent profit de la cryogénine. En ce qui concerne la typhoïde, notre observation XV montre l'effet antithermique au cours de la maladie et quand la défervescence se prépare, l'un brusque est alarmant, l'autre moelleux est lent. En ce qui concerne les infectés, les observations II et III montrent que l'action antithermique est ici encore très nette, mais aussi que l'accoutumance survient vite. Une adénoïdite est également heureusement influencée dans sa fièvre.

« En ce qui concerne les tuberculeux, il ne nous a pas semblé que, entre les tuberculeux à la première période et les tuberculeux hectiques, la cryogénine ait une différence d'action si marquée que l'écrivent MM. Dumarest et Carrière. A vrai dire, nous n'avons comme tuberculeux au début que les cas des observations IV et V ; chez eux la Cryogénine s'est comportée honorablement, en ce sens qu'elle a, dans le premier cas, ramené à une température voisine de la normale, une fièvre réelle, quoique non excessive, et qu'elle a bridé la fièvre dans le second cas, fidèlement mais inégalement, parce qu'administrée sans méthode.

« Chez les tuberculeux ouverts, mais non excavés, nous avons pu constater que l'action de la cryogénine était indubitable, ne se démentait jamais. Chez les tuberculeux à la troisième période, la cryogénine amenait de ces dénivellations thermiques dangereuses, qui sont plus le fait de leur sensibilité aux agents thérapeutiques en général qu'une preuve de l'efficacité réelle du médicament. Aussi, nous ne pouvons souscrire qu'avec réserve aux assertions de nos devanciers ; nous pensons que, toutes causes pesées, la fièvre tuberculeuse aussi bien que la fièvre hectique est amendée par la cryogénine, cette dernière avec collapsus thermique, celle-là de moins importante manière, mais avec certitude.

« *d*) L'emploi de la cryogénine s'accompagne rarement d'effets secondaires. Nous n'en avons, en ce qui nous concerne, observé d'autres que le vomissement ; bien que le collapsus thermique qui se marque en quelques heures par trois ou quatre degrés d'abaisse-

ment de température, en soit bien un à nos yeux.

« *e)* La dose utile paraît être entre 50 centigrammes et 1 gramme. Toutes les observations rapportées, avec les effets cités, ont été obtenues avec l'une ou l'autre de ces doses ; et l'on a vu que notre méthode d'appréciation nous a conduit à des résultats favorables, quand même.

« *f)* L'emploi de la cryogénine ne doit pas être prolongé. En raison de l'accoutumance, dont on soupçonne l'existence plus qu'on ne la démontre, il faut craindre de continuer l'emploi de la cryogénine. On voit, en effet, lorsque, pendant une huitaine, de la cryogénine a été quotidiennement donnée, la courbe thermique, primitivement abaissée, se relever graduellement jusqu'à exprimer une fièvre continue légère, que de nouvelles doses ne parviennent plus à influencer. »

Tel est l'historique clinique de la cryogénine ; voyons maintenant son étude chimique.

---



## CHAPITRE II

---

### ÉTUDE CHIMIQUE

---

Nous avons puisé les documents pour la rédaction de ce chapitre dans l'ouvrage de MM. Lumière et Chevrotier (cité p. 13), et ils ont bien voulu nous y autoriser.

Au début de ce travail que viennent de publier MM. A. et L. Lumière et Chevrotier, nous trouvons ces mots :

« Les recherches bibliographiques que nous avons faites semblent démontrer que les semicarbazides n'ont pas été étudiées jusqu'ici au point de vue de leurs propriétés pharmacodynamiques.

« Ces substances étant caractérisées par un groupement qui possède des réactions chimiques toutes particulières et fort différentes de celles que l'on rencontre chez les agents thérapeutiques en usage, il nous a paru intéressant de déterminer les relations qui peuvent exister entre ces fonctions chimiques et l'action physiologique des corps qui les possèdent.

« Dès le début de nos expériences, nous avons été

frappés des propriétés antithermiques remarquables de quelques-unes de ces semicarbazides, et ce sont ces premiers résultats encourageants qui nous ont engagés à poursuivre des recherches méthodiques dans cette voie.

« Bien qu'un certain nombre de semicarbazides soient connues, nous avons cru utile de réunir les renseignements épars qui se rapportent à ces substances, et de rappeler sommairement leurs propriétés chimiques principales ainsi que leurs modes de préparation.

« Nous avons obtenu aussi quelques semicarbazides nouvelles dont nous indiquerons plus complètement le mode de préparation et les propriétés avant de relater l'expérimentation sur les animaux à laquelle l'ensemble de ces corps a donné lieu.

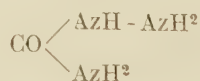
---

I

## DES SEMICARBAZIDES EN GÉNÉRAL

---

On a donné le nom de semicarbazide à l'hydrazine de l'urée dont la constitution est représentée par le schéma :



Les semicarbazides substituées dont nous avons à nous occuper dérivent toutes théoriquement de ce corps, mais les substitutions que l'on peut effectuer dans les

groupements  $AzH^2$  peuvent donner naissance à deux classes de substances isomères, suivant qu'elles portent sur le groupement hydrazinique ou sur le groupement amidé.

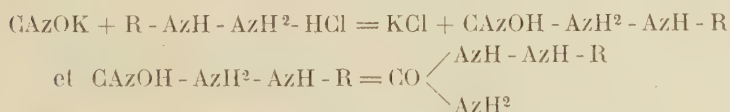
On obtiendra ainsi les deux formes suivantes correspondant à des fonctions chimiques bien différentes :



Les corps répondant à la formule (A) sont neutres et ne se prêtent qu'à un très petit nombre de réactions ; on ne réalise pas avec eux des condensations avec élimination d'eau, le groupement  $AzH^2$  étant relié à un CO qui lui confère des propriétés amidiques.

Les substances qui appartiennent au type (B) sont, au contraire, nettement basiques ; elles donnent des sels bien cristallisés et sont susceptibles de se condenser très facilement avec les aldéhydes et les cétones pour donner des semicarbazones ; le groupe  $AzH^2$  libre possède les propriétés des amines et des hydrazines.

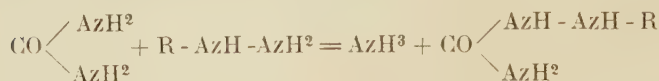
On obtient les semicarbazides monosubstituées de la forme (A) en faisant réagir le cyanate de potassium sur le sel de l'hydrazine substituée correspondante. Ce mode de préparation, qui est très général, peut être expliqué par les équations suivantes :



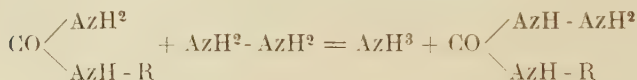
On admet que le cyanate d'hydrazine substitué qui s'est formé et qui est très instable, subit une transpo-

sition moléculaire analogue à celle qu'éprouve le cyanate d'ammonium lorsqu'il donne naissance à l'urée (1).

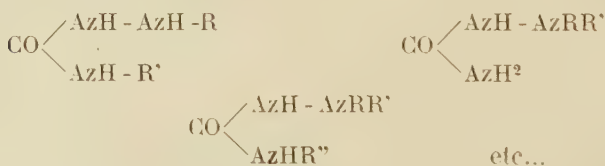
Ces semicarbazides substituées peuvent encore être obtenues par chauffage de l'urée avec l'hydrazine dont on veut préparer la semicarbazide :



Pour obtenir les corps représentés par la formule (B), on chauffe l'hydrazine avec l'urée substituée qui correspond à la combinaison que l'on désire produire :

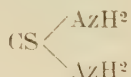


On peut avoir des semicarbazides di et trisubstituées répondant aux formules :



On voit que ces combinaisons sont des dérivés de l'urée.

Si dans l'urée, on remplace l'oxygène par du soufre :



on obtient la thiourée, qui donnera une série de thiosemicarbazides, parallèle à la série fournie par l'urée.

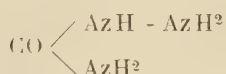
(1) E. Fischer (A. 490-113).

## II

### GÉNÉRALITÉS SUR LES SEMICARBAZIDES CONNUES

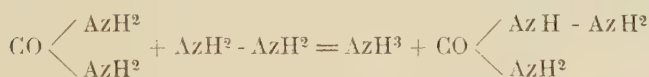
---

Toutes les semicarbazides substituées pourront être considérées comme dérivant de la semicarbazide ordinaire :



Nous rappellerons tout d'abord que ce corps a été obtenu par trois procédés différents de préparation :

1° Par 20 heures de chauffage à 100°, d'une molécule d'urée avec une molécule d'hydrate d'hydrazine :

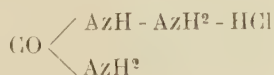


2° Par action du sulfate d'hydrazine sur le cyanate de potasse.

3° Par réduction de la nitrourée au moyen de l'acide chlorhydrique et de la poudre de zinc.

La semicarbazide cristallise dans l'alcool absolu en prismes fondant à 96°, facilement solubles dans l'eau, le benzène et le chloroforme ; elle réduit déjà à froid la liqueur de Fehling.

Son chlorhydrate :

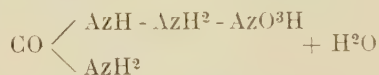


se présente sous forme de prismes solubles dans l'alcool étendu, fondant en se décomposant à 175°. Il est très facilement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool absolu et dans l'éther.

La semicarbazide donne en outre les combinaisons suivantes :

*Chlorure* :  $\text{Cu Cl. CH}^3 \text{O Az}^3 \text{HCl}$ . Précipité cristallin bleu difficilement soluble dans l'alcool, se décomposant par ébullition avec l'eau.

*Nitrate* :



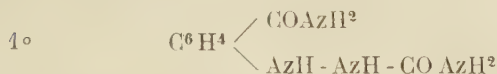
Prismes solubles dans l'eau, fondant à environ 65°. Anhydre, il fond à 125° en se décomposant. Il est très facilement soluble dans l'eau, difficilement dans l'alcool.

*Sulfate* :  $\text{CH}^3 \text{OAz}^3. \text{H}^2\text{SO}^4$ . Se présente sous forme de prismes fondant à 144° ; très facilement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool.

*Picrate* :  $\text{CH}^3 \text{OAz}^3. \text{C}^6 \text{H}^3 \text{O}^7 \text{Az}^3$ . Précipité jaune cristallisant dans l'eau en aiguilles ; il fond à 166° en se décomposant.

Nous n'entrerons point dans l'étude des dérivés monosubstitués de la semicarbazide des diverses formes, de même pour les dérivés disubstitués, trisubstitués ; nous laisserons de côté également les thiosemicarbazides que nous avons vues dériver de l'urée par substitution d'une molécule de soufre à une molécule d'hydrogène. Tous ces corps sont depuis longtemps connus et ne présentent qu'un intérêt chimique. Il n'en est pas de même des semicarbazides nouvelles que

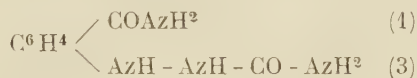
MM. A. et L. Lumière et Chevrotier ont réussi à préparer. Parmi ces dernières deux possèdent une action antipyrétique réelle, nous nommerons la métabenzamidosemicarbazide ou cryogénine dont la formule est :



et la phénylsemicarbazide qui répond à la formule :



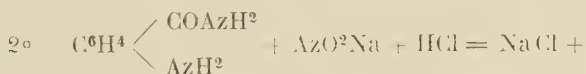
Voyons tout d'abord ce qu'est la cryogénine et que est son mode de préparation.



MM. Lumière et Chevrotier ont cherché (1) à préparer cette semicarbazide parce qu'ils supposaient que le groupement CO-AzH additionnel augmenterait un peu la solubilité de la substance sans modifier défavorablement la fonction antipyrétique.

Les réactions qui ont permis d'obtenir ce corps sont les suivantes :

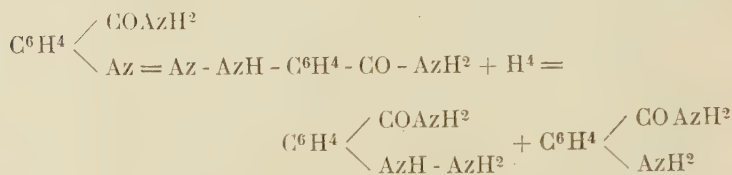
1<sup>o</sup> Action du nitrile de sodium et de l'acide chlorhydrique sur l'aminobenzamide :



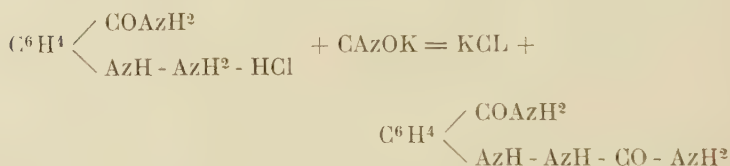

---

(1) A. et L. Lumière. Brevet français, juin 1902.

2° Réduction de la diazoaminobenzamide par le chlorure stanneux de façon à obtenir la benzamide hydrazine :



3° Enfin action du cyanate de potassium sur le chlorhydrate de benzamide hydrazine :



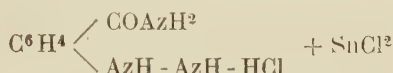
Pratiquement, on opère comme il suit :

1° On dissout 100 parties d'aminobenzamide dans 400 parties d'alcool, on ajoute 100 parties d'acide chlorhydrique ordinaire, puis on fait couler dans le mélange une solution aqueuse de 40 parties de nitrite de sodium; il se produit un précipité de diazoaminobenzamide.



2° Pour transformer cette combinaison en benzamide hydrazine, on ajoute dans le récipient où s'est effectuée la diazotation, 300 parties d'acide chlorhydrique, puis on fait tomber le mélange dans une solution de 700 parties de chlorure stanneux dans 600 parties

d'acide chlorhydrique ; le précipité cristallin qui se dépose alors, est constitué par le sel double d'étain et de benzamide hydrazine :



Ce sel, séparé et essoré, est dissout dans 750 parties d'eau chaude puis traité par l'hydrogène sulfuré qui précipite l'étain.

La décomposition du sel d'étain par H<sup>2</sup>S donne naissance à du sulfure stanneux et à de l'acide chlorhydrique ; il faut donc ajouter à la liqueur une quantité calculée de carbonate de sodium capable de neutraliser l'acide formé (2 molécules) tout en laissant la semicarbazide hydrazine à l'état de chlorhydrate. On chauffe alors la solution pour chasser l'excès d'acide sulfhydrique.

3° La transformation du chlorhydrate de benzamide hydrazine en benzamidosemicarbazide s'effectue en traitant la solution résultant des réactions précédentes par 30 parties de cyanate de potassium dissout dans l'eau. Cette dernière opération doit être conduite avec ménagement et en prenant la précaution de refroidir les solutions.

La métabenzamidosemicarbazide qui se dépose de la solution concentrée est purifiée par cristallisation dans l'eau.

*Propriétés.* — La benzamidosemicarbazide ainsi obtenue se présente sous la forme d'un corps cristallin blanc, fondant à 240° soluble à 2 0/0 environ dans

l'eau à 20°, insoluble dans l'éther, l'acétone, le chloroforme et la benzine.

Elle donne une coloration rouge avec le sulfate de cuivre, réduit le chlorure d'or et la liqueur de Fehling à froid ; elle donne avec le permanganate de potassium un précipité de bioxyde de manganèse. Le bichromate de potassium traité par la benzamidosemicarbazide donne très lentement un précipité brun. Enfin la substance qui nous occupe libère l'iode des solutions d'iodates alcalins.

Quant à la phénylsemicarbazide, elle a été obtenue par les procédés suivants :

1° Par l'action des sels de phénylhydrazine sur le cyanate de potassium.

2° Par un chauffage modéré de l'urée avec la phénylhydrazine.

3° Par chauffage de l'uréthane avec la phénylhydrazine ou de la diphenylcarbazide avec l'urée.

---

## CHAPITRE III

---

### ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

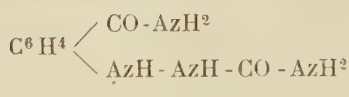
---

C'est encore au travail de MM. Lumière et Chevrotier (cité page 13), que nous nous sommes permis, avec leur autorisation, d'emprunter les principaux éléments de notre rédaction.

Les semicarbazides présentant la forme hydrazinique ne peuvent être utilisées en thérapeutique, soit à cause de leur toxicité, soit parce qu'elles sont dépourvues de propriétés intéressantes. Au contraire, les semicarbazides amidiques possédant le groupement fonctionnel  $\text{AzH-AzH-CO-AzH}^2$  lié à un radical aromatique sont des antipyrétiques remarquables. Cependant trois semicarbazides amidiques aromatiques sont susceptibles d'applications thérapeutiques. Jusqu'à ce jour, une seule a été employée et lancée dans la thérapeutique sous le nom de cryogénine : nous avons nommé le metabenzamidosemicarbazide.

---

## LA MÉTABENZAMIDOSEMICARBAZIDE OU CRYOGÉNINE



### TOXICITÉ

#### A. — Voie intraveineuse

EXPÉRIENCE I. — Lapin de 2 k. 420. Injection dans la veine marginale de l'oreille, au moyen de la burette de Mohr, d'une solution aqueuse de cryogénine à 2 %.

Avant l'injection : température 39°9. Respiration 400 par minute. Pulsations 212.

| Heure            | Nombre de centimètres cubes écoulés | Respiration | Circulation | Température | OBSERVATIONS                                      |
|------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------------------------------|
| 2 <sup>h</sup> 5 | Début de l'injection                | 400         | 212         | 39°9        |                                                   |
| 2.41             | 11                                  | »           | »           | »           |                                                   |
| 2.42             | »                                   | 400         | »           | »           |                                                   |
| 2.45             | 20                                  | »           | »           | 39.4        | Calme complet, sensibilité conservée.             |
| 2.20             | 29                                  | »           | 216         | »           |                                                   |
| 2.26             | 42                                  | 96          | »           | »           |                                                   |
| 2.33             | »                                   | »           | »           | 38.5        |                                                   |
| 2.36             | »                                   | »           | 184         | »           |                                                   |
| 2.42             | 75                                  | »           | »           | 37.9        |                                                   |
| 2.55             | 100                                 | 92          | »           | »           |                                                   |
| 3.               | »                                   | »           | »           | 37.5        |                                                   |
| 3.48             | 146                                 | »           | »           | 36.9        |                                                   |
| 3.49             | »                                   | 72          | »           | »           |                                                   |
| 3.23             | 156                                 | »           | 184         | »           | Sensibilité bien conservée. Calme.                |
| 3.37             | 180                                 | »           | »           | 35.7        |                                                   |
| 3.45             | 200                                 | »           | »           | »           |                                                   |
| 4.7              | 250                                 | »           | »           | 35.4        | Élimination.                                      |
| 4.41             | 258                                 | »           | »           | 34.6        |                                                   |
| 4.30             | 300                                 | »           | »           | 34.4        | Arrêt de l'injection. Sensibilité bien conservée. |
| 9 Mai            | »                                   | »           | »           | »           | Poids : 2.200                                     |
| 15               | »                                   | »           | »           | »           | » 2.300                                           |
| 23               | »                                   | »           | »           | »           | » 2.440                                           |
| 6 Juin           | »                                   | »           | »           | »           | » 2.700                                           |

EXPÉRIENCE II. — Lapin de 2 k. 820. Injection intraveineuse, solution à 1 %.

Température avant l'injection, 39°4. Respiration, 192 par minute. Pulsations, 224.

| Heure             | Nombre de centimètres cubes écoulés | Respiration | Circulation | Température | OBSERVATIONS                                      |
|-------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------------------------------|
|                   |                                     | 192         | 224         | 39° 4       |                                                   |
| 1 <sup>h</sup> 40 | Début de l'injection                | »           | »           | »           |                                                   |
| 1.50              | 25                                  | 140         | »           | »           |                                                   |
| 2.                | 40                                  | »           | 192         | 38.5        | Respiration irrégulière.                          |
| 2.5               | 50                                  | »           | »           | »           |                                                   |
| 2.40              | 60                                  | 96          | »           | 38.3        | L'animal est calme.                               |
| 2.22              | 90                                  | »           | »           | 38.4        |                                                   |
| 2.28              | 100                                 | 70          | 192         | »           |                                                   |
| 2.53              | 150                                 | 64          | 184         | 38.4        | Léger tremblement du train postérieur.            |
| 3.5               | 182                                 | »           | »           | 38.4        |                                                   |
| 3.27              | 220                                 | »           | »           | »           | Le frémissement léger continue.                   |
| 3.38              | 250                                 | »           | »           | 38.8        |                                                   |
| 3.52              | »                                   | 64          | 200         | »           | Arrêt de l'injection.                             |
| 4.                | 300                                 | »           | »           | 38.9        |                                                   |
| 4.20              | 350                                 | 80          | »           | »           | L'animal est toujours très calme, engourdi par la |
| 4.41              | 400                                 | »           | 192         | »           | longue immobilité (3h. 40).                       |
| 5.50              | 500                                 | 68          | 192         | 38.9        |                                                   |

Dans les essais que nous venons de rapporter, nous avons injecté 300 et 500 cc. de liquide ; nous n'avons pas cru devoir prolonger davantage nos expériences.

Les troubles que l'on aurait pu constater en les poussant plus loin n'auraient pas eu de signification précise. Indépendamment de l'action du médicament, le fait d'immobiliser un animal pendant 3 h. 40 et de surcharger sa circulation de 500 cc. constitue à lui seul une cause de modifications qu'il ne faudrait pas attribuer au produit lui-même.

Nous voyons qu'avec les doses très élevées de 4 gr. 86 et 2 gr. 47 par kilo d'animal, on n'arrive pas à déterminer la mort chez le lapin,

On constate un ralentissement de la respiration avec abaissement de la température, sans autre modification notable.

**B. — Toxicité par voie sous-cutanée et intrapéritonéale**

Le produit a été donné à des cobayes.

Les tableaux ci-dessous résument les faits observés :

| Date<br>et Heure  | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids          | Poids<br>du Produit<br>injecté<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                                      |
|-------------------|------------------------------|----------------|--------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------|
| 13 Mai            | Exp. III                     | 740            | 0.01                                       | 38° 4       | Injection intra-péritonéale à<br>8 h. 45 d'une solution à<br>2 ‰. |
| 8 <sup>h</sup> 45 | —                            | »              | »                                          | »           |                                                                   |
| 9.40              | —                            | »              | »                                          | 38.4        |                                                                   |
| 10.40             | —                            | »              | »                                          | 38.5        |                                                                   |
| 1.15              | —                            | »              | »                                          | 38.3        |                                                                   |
| 3.                | —                            | »              | »                                          | 38.5        |                                                                   |
| 5.                | —                            | 6 <sup>»</sup> | »                                          | 38.1        |                                                                   |
| 15 Mai            | —                            | 80             | »                                          | »           |                                                                   |
| 23                | —                            | 20             | »                                          | »           |                                                                   |
| 31                | —                            | 840            | »                                          | »           |                                                                   |
| 6 Juin            | —                            | 860            | »                                          | »           |                                                                   |
| 6 Mai             | Exp. IV                      | 380            | 0.01                                       | 37° 8       | Injection sous-cutanée à<br>9 h. d'une solution à 2 ‰.            |
| 9 <sup>h</sup>    | —                            | »              | »                                          | »           |                                                                   |
| 9.35              | —                            | »              | »                                          | 38.         |                                                                   |
| 10.40             | —                            | »              | »                                          | 38.         |                                                                   |
| 1.20              | —                            | »              | »                                          | 37.9        |                                                                   |
| 3.25              | —                            | »              | »                                          | 38.         |                                                                   |
| 5.05              | —                            | »              | »                                          | 38.1        |                                                                   |
| 9 Mai             | —                            | 400            | »                                          | »           |                                                                   |
| 15                | —                            | 450            | »                                          | »           |                                                                   |
| 23                | —                            | 510            | »                                          | »           |                                                                   |
| 31                | —                            | 610            | »                                          | »           |                                                                   |
| 6 Mai             | Exp. V                       | 350            | 0.05                                       | 37°         | Injection sous-cutanée à 9 h.<br>d'une solution à 2 ‰.            |
| 9 <sup>h</sup>    | —                            | »              | »                                          | »           |                                                                   |
| 9.40              | —                            | »              | »                                          | 36.9        |                                                                   |
| 10.45             | —                            | »              | »                                          | 37.1        |                                                                   |
| 1.25              | —                            | »              | »                                          | 36.9        |                                                                   |
| 3.40              | —                            | »              | »                                          | 37.         |                                                                   |
| 5.10              | —                            | 360            | »                                          | 37.8        |                                                                   |
| 9 Mai             | —                            | 890            | »                                          | »           |                                                                   |
| 15                | —                            | 420 (2 petits) | »                                          | »           |                                                                   |
| 23                | —                            | 480 —          | »                                          | »           |                                                                   |
| 31                | —                            | 490 —          | »                                          | »           |                                                                   |

| Date<br>et Heure  | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>injecté<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                         |
|-------------------|------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------|
| 13 Mai            | Exp. VI                      | 480   | 0.05                                       | 37°5        | Injection intra-péritonéale<br>d'une solution à 2 ‰. |
| 8 <sup>h</sup> 45 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                      |
| 9.40              | —                            | »     | »                                          | 36.9        |                                                      |
| 10.45             | —                            | »     | »                                          | 36.8        |                                                      |
| 1.20              | —                            | »     | »                                          | 36.8        |                                                      |
| 3.05              | —                            | »     | »                                          | 37.8        |                                                      |
| 5.05              | —                            | »     | »                                          | 38.         |                                                      |
| 15 Mai            | —                            | 470   | »                                          | »           |                                                      |
| 23                | —                            | 528   | »                                          | »           |                                                      |
| 31                | —                            | 600   | »                                          | »           |                                                      |
| 6 Juin            | —                            | 570   | »                                          | »           |                                                      |
| 13 Mai            | Exp. VII                     | 440   | 0.10                                       | 37°6        | Injection intra-péritonéale<br>d'une solution à 2 ‰. |
| 8 <sup>h</sup> 45 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                      |
| 9.50              | —                            | »     | »                                          | 37.8        |                                                      |
| 10.50             | —                            | »     | »                                          | 37.5        |                                                      |
| 1.25              | —                            | »     | »                                          | 37.8        |                                                      |
| 3.10              | —                            | »     | »                                          | 37.8        |                                                      |
| 5.10              | —                            | »     | »                                          | 37.8        |                                                      |
| 15 Mai            | —                            | 440   | »                                          | »           |                                                      |
| 23 Mai            | —                            | 500   | »                                          | »           |                                                      |
| 31                | —                            | 560   | »                                          | »           |                                                      |
| 9 Mai             | Exp. VIII                    | 350   | 0.25                                       | 38°6        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 2 ‰.      |
| 9 <sup>h</sup>    | —                            | »     | »                                          | »           |                                                      |
| 9.25              | —                            | »     | »                                          | 38.2        |                                                      |
| 10.35             | —                            | »     | »                                          | 38.4        |                                                      |
| 1.15              | —                            | »     | »                                          | 38.5        |                                                      |
| 2.25              | —                            | »     | »                                          | 38.6        |                                                      |
| 3.33              | —                            | »     | »                                          | 38.5        |                                                      |
| 5.20              | —                            | »     | »                                          | 38.3        |                                                      |
| 15 Mai            | —                            | 350   | »                                          | »           |                                                      |
| 23                | —                            | 400   | »                                          | »           |                                                      |
| 31                | —                            | 420   | »                                          | »           |                                                      |
| 9 Mai             | Exp. IX                      | 340   | 0.50                                       | 38°4        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 2 ‰.      |
| 9 <sup>h</sup>    | —                            | »     | »                                          | »           |                                                      |
| 3.35              | —                            | »     | »                                          | 37.9        |                                                      |
| 10.45             | —                            | »     | »                                          | 37.8        |                                                      |
| 1.25              | —                            | »     | »                                          | 37.8        |                                                      |
| 2.45              | —                            | »     | »                                          | 38.2        |                                                      |
| 5.30              | —                            | »     | »                                          | 37.8        |                                                      |
| 15 Mai            | —                            | 360   | »                                          | »           |                                                      |
| 23                | —                            | 410   | »                                          | »           |                                                      |
| 31                | —                            | 460   | »                                          | »           |                                                      |
| 6 Juin            | —                            | 500   | »                                          | »           |                                                      |

Pour la plus forte dose, le volume total injecté a été de 25 cc. Nous n'avons pu dépasser cette quantité de solution et nous avons simplement dû conclure que la cryogénine n'est pas toxique chez le cobaye, et par injection sous-cutanée, à la dose de 0.50 par kilogramme de poids vif.

### C. — Toxicité par voie gastrique

La cryogénine a été administrée par voie gastrique chez le cobaye, au moyen d'une sonde, aux doses comprises entre 0 gr. 01 et 2 gr. par kilo d'animal.

| Date<br>et Heure | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>ingéré<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                      |
|------------------|------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|
| 6 Mai            | Exp. X                       | 370   | 0.01                                      | 38°         | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1/200. |
| 9 <sup>h</sup>   | —                            | »     | »                                         | »           |                                                   |
| 9.30             | —                            | »     | »                                         | 37.         |                                                   |
| 10.35            | —                            | »     | »                                         | 37.2        |                                                   |
| 1.15             | —                            | »     | »                                         | 37.5        |                                                   |
| 3.30             | —                            | »     | »                                         | 38.         |                                                   |
| 5.               | —                            | »     | »                                         | 38.2        |                                                   |
| 9 Mai            | —                            | 380   | »                                         | »           |                                                   |
| 15               | —                            | 430   | »                                         | »           |                                                   |
| 23               | —                            | 500   | »                                         | »           |                                                   |
| 31               | —                            | 560   | »                                         | »           |                                                   |
| 6 Juin           | —                            | 630   | »                                         | »           |                                                   |
| 6 Mai            | Exp. XI                      | 370   | 0.05                                      | 38°         | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1/200. |
| 9 <sup>h</sup>   | —                            | »     | »                                         | »           |                                                   |
| 9.30             | —                            | »     | »                                         | 37.5        |                                                   |
| 10.35            | —                            | »     | »                                         | 37.8        |                                                   |
| 1.15             | —                            | »     | »                                         | 38.         |                                                   |
| 3.30             | —                            | »     | »                                         | 38.         |                                                   |
| 5.               | —                            | »     | »                                         | 38.1        |                                                   |
| 9 Mai            | —                            | 400   | »                                         | »           |                                                   |
| 15               | —                            | 420   | »                                         | »           |                                                   |
| 23               | —                            | 480   | »                                         | »           |                                                   |
| 31               | —                            | 530   | »                                         | »           |                                                   |
| 6 Juin           | —                            | 550   | »                                         | »           |                                                   |

| Date<br>et Heure  | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>ingéré<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                                             |
|-------------------|------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 6 Mai             | Exp. XII                     | 380   | 0.10                                      | 37°2        | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à $\frac{1}{200}$ .             |
| 9 <sup>h</sup>    | —                            | »     | »                                         | »           |                                                                          |
| 9.35              | —                            | »     | »                                         | 35.         |                                                                          |
| 10.40             | —                            | »     | »                                         | 36.1        |                                                                          |
| 1.20              | —                            | »     | »                                         | 36.5        |                                                                          |
| 3.35              | —                            | »     | »                                         | 37.         |                                                                          |
| 5.05              | —                            | »     | »                                         | 37.2        |                                                                          |
| 9 Mai             | —                            | 360   | »                                         | »           |                                                                          |
| 15                | —                            | 410   | »                                         | »           |                                                                          |
| 23                | —                            | 470   | »                                         | »           |                                                                          |
| 31                | —                            | 560   | »                                         | »           |                                                                          |
| 6 Juin            | —                            | 600   | »                                         | »           |                                                                          |
| 6 Mai             | Exp. XIII                    | 370   | 0.25                                      | 38°8        | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 2 ‰.                          |
| 9 <sup>h</sup>    | —                            | »     | »                                         | »           |                                                                          |
| 9.30              | —                            | »     | »                                         | 38.7        |                                                                          |
| 10.40             | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                                          |
| 1.20              | —                            | »     | »                                         | 38.7        |                                                                          |
| 2.40              | —                            | »     | »                                         | 38.8        |                                                                          |
| 3.40              | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                                          |
| 5.25              | —                            | »     | »                                         | 36.4        |                                                                          |
| 15 Mai            | —                            | 380   | »                                         | »           |                                                                          |
| 23                | —                            | 430   | »                                         | »           |                                                                          |
| 31                | —                            | 470   | »                                         | »           |                                                                          |
| 6 Juin            | —                            | 500   | »                                         | »           |                                                                          |
| 9 Mai             | Exp. XIV                     | 360   | 0.50                                      | 38°         | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 2 ‰.                          |
| 9 <sup>h</sup>    | —                            | »     | »                                         | »           |                                                                          |
| 9.30              | —                            | »     | »                                         | 37.6        |                                                                          |
| 10.40             | —                            | »     | »                                         | 37.8        |                                                                          |
| 1.20              | —                            | »     | »                                         | 38.         |                                                                          |
| 2.40              | —                            | »     | »                                         | 38.2        |                                                                          |
| 3.40              | —                            | »     | »                                         | 38.2        |                                                                          |
| 5.25              | —                            | »     | »                                         | 38.         |                                                                          |
| 15 Mai            | —                            | 390   | »                                         | »           |                                                                          |
| 23                | —                            | 480   | »                                         | »           |                                                                          |
| 31                | —                            | 500   | »                                         | »           |                                                                          |
| 6 Juin            | —                            | 530   | »                                         | »           |                                                                          |
| 13 Mai            | Exp. XV                      | 610   | 1 gr.                                     | 38°2        | Ingestion par la sonde. Pro-<br>duit en suspension dans<br>l'eau à 10 ‰. |
| 8 <sup>h</sup> 45 | —                            | »     | »                                         | »           |                                                                          |
| 9.40              | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                                          |
| 10.40             | —                            | »     | »                                         | 37.6        |                                                                          |
| 1.15              | —                            | »     | »                                         | 37.8        |                                                                          |
| 3.                | —                            | »     | »                                         | 37.8        |                                                                          |
| 5.                | —                            | »     | »                                         | 37.8        |                                                                          |
| 15 Mai            | —                            | 640   | »                                         | »           |                                                                          |
| 23                | —                            | 720   | »                                         | »           |                                                                          |
| 31                | —                            | 800   | »                                         | »           |                                                                          |
| 6 Juin            | —                            | 860   | »                                         | »           |                                                                          |

| Date<br>et Heure  | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>ingéré<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                                             |
|-------------------|------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 13 Mai            | Exp. XVI                     | 580   | 2 gr.                                     | 38°3        | Ingestion par la sonde. Pro-<br>duit en suspension dans<br>l'eau à 10 %. |
| 8 <sup>h</sup> 45 | —                            | »     | »                                         | »           |                                                                          |
| 9.45              | —                            | »     | »                                         | 38.3        |                                                                          |
| 10.45             | —                            | »     | »                                         | 38.5        |                                                                          |
| 1.20              | —                            | »     | »                                         | 38.5        |                                                                          |
| 3.05              | —                            | »     | »                                         | 38.5        |                                                                          |
| 5.05              | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                                          |
| 15 Mai            | —                            | 590   | »                                         | »           |                                                                          |
| 23 Mai            | —                            | 540   | »                                         | »           |                                                                          |
| 31                | —                            | 630   | »                                         | »           |                                                                          |
| 6 Juin            | —                            | 560   | »                                         | »           |                                                                          |

La toxicité de la cryogénine est donc très faible, puisqu'à la dose de 2 gr. par kilo d'animal, le produit, donné en ingestion, n'a déterminé aucun accident.

On se trouve même, sans doute, loin encore de la dose mortelle, puisqu'on ne remarque pas de phénomènes anormaux avec ces doses élevées.

Il eut été pratiquement difficile de pousser plus loin les essais de toxicité, le volume de liquide ingéré ne pouvant pas être augmenté sans inconvénient.

Cette semicarbazide peut donc être donnée aux animaux par les voies intraveineuse, sous-cutanée et intragastrique en très grandes quantités, sans aucun trouble fâcheux. Le produit n'est en somme pas toxique.

#### D. — Action sur la respiration et la circulation

Les modifications respiratoires et circulatoires qui peuvent résulter de l'administration de la cryogénine ont été étudiées et enregistrées à l'aide de l'appareil graphique de MM. A. et L. Lumière (1), permettant de prendre des tra-

---

(1) A. et L. Lumière (Comptes rendus, 14 mai 1900).

cés continus, sans aucune interruption dans leur inscription, quelle que soit d'ailleurs la durée des phénomènes physiologiques qui peuvent se dérouler au cours d'une expérience.

Pour cette étude, le dispositif expérimental adopté a été le suivant :

L'animal est fixé au moyen d'un appareil de contention, la respiration enregistrée à l'aide du pneumographe de Guinard, le pouls et la pression artérielle, par la méthode habituelle, consistant à introduire dans la carotide une canule reliée au sphygmoscope de Chauveau, à un manomètre à mercure et aux tambours de Marey.

Les temps étaient notés en secondes au métronome. La solution de cryogénine était injectée dans la veine jugulaire externe, au moyen d'une aiguille de seringue de Pravaz, reliée à une burette de Mohr.

EXPÉRIENCE XVII. — On a pris un tracé continu de la respiration, de la pression artérielle et du pouls chez un chien de 23k.700. Les conditions expérimentales ont été les mêmes que celles qui ont été indiquées précédemment.

Injection dans la veine jugulaire externe d'une solution de cryogénine à 1 %.

Voici les renseignements principaux qui résultent de l'examen du tracé. (Voir tableau p. 44).

Le chien a donc reçu 5 gr. de produit et l'injection a duré 2 h. 43.

Cette semicarbazide ne semble avoir qu'une action très faible sur la circulation. La respiration paraît un peu ralentie.

La température est restée à peu près constante pendant la prise du tracé.

#### **E. — Propriétés antiseptiques**

##### *1° Action sur la putréfaction du sang*

EXPÉRIENCE XVIII. — On prend des ballons renfermant 50 cc. de sang normal auquel on a ajouté : 50 cc. d'eau dans

| Heures            | Feuilles             | Centimètres<br>cubes<br>écoulés | Nombre<br>de pulsations<br>à la minute | Nombre<br>d'inspirations<br>à la minute | Moyenne des<br>demi-pressions<br>maximum | Moyenne des<br>demi-pressions<br>minimum | Pression<br>moyenne<br>totale | Température     | OBSERVATIONS                         |
|-------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| »                 | 9                    | »                               | 48                                     | 108                                     | 88                                       | 88                                       | 476                           | 39 <sup>0</sup> | Cris.                                |
| »                 | 16                   | »                               | 48                                     | 408                                     | 87                                       | 83                                       | 470                           | »               |                                      |
| 3 <sup>h</sup> 07 | 33                   | Début                           | 21                                     | 425                                     | 87                                       | 86                                       | 473                           | »               |                                      |
| 3.10              | 37                   | 23                              | 24                                     | 408                                     | 88                                       | 85                                       | 473                           | »               |                                      |
| 3.26              | 61                   | 50                              | 24                                     | 426                                     | 88                                       | 87                                       | 475                           | 38.9            |                                      |
| 3.38              | 77                   | 400                             | 40                                     | 440                                     | 89                                       | 88                                       | 477                           | »               |                                      |
| 3.54              | 83                   | 470                             | 40                                     | 440                                     | 89                                       | 86                                       | 475                           | 38.8            | Cris.                                |
| 4.06              | 98                   | 200                             | 30                                     | 82                                      | 96                                       | 85                                       | 481                           | »               |                                      |
| 4.30              | 429                  | 250                             | 30                                     | 420                                     | 85                                       | 85                                       | 470                           | »               |                                      |
| 4.48              | 452                  | 300                             | 30                                     | 97                                      | 86                                       | 85                                       | 471                           | 39.2            |                                      |
| 4.57              | 463                  | 400                             | 30                                     | 97                                      | 84                                       | 82                                       | 466                           | »               | Cris nombreux.                       |
| 5.07              | 475                  | 450                             | 40                                     | 420                                     | 85                                       | 84                                       | 469                           | »               | Pauses respiratoires.                |
| 5.20              | 493                  | 500                             | 21                                     | 87                                      | 85                                       | 78                                       | 463                           | »               | Irregularité de la res-<br>piration. |
| »                 | Arrêt de l'injection | »                               | »                                      | »                                       | »                                        | »                                        | »                             |                 |                                      |
| »                 | 200                  | »                               | 24                                     | 96                                      | 86                                       | 83                                       | 469                           | 39.5            | Survie.                              |

un ballon témoin et 0.5, 1 gr. et 2 gr. de cryogénine dans les autres ballons. Le tout étant mis à l'étuve à 38°, on constate que le ballon témoin est en pleine fermentation 36 heures après la mise à l'étuve ; 48 heures plus tard, les ballons renfermant 0.5 et 1 gr. de cryogénine ont végété.

Avec 2 gr.  $\frac{1}{2}$  la putréfaction ne s'établit pas.

### *2° Pouvoir antivégétatif*

Nous avons fait une série d'essais, en prenant des ballons de bouillon stérile, additionné de cryogénine, de façon à atteindre le titre de 1 %, puis nous avonsensemé avec des cultures pures les microorganismes suivants ; bacille pyocyanique, staphylocoque, bacille d'Eberth, bactérium coli et bacille de la diphtérie.

EXPÉRIENCE XIX. — L'ensemencement a lieu le 10 juin à 4 heures du soir, puis les ballons sont portés à l'étuve à 38°.

Le 11 juin, à 8 heures du matin, tous les ballons témoins ont végété ; ceux qui contiennent la cryogénine restent limpides.

Le 12 juin, les cultures de diphtérie et de staphylocoque ont végété, les autres sont stériles.

Le 14 juin, les cultures des B. coli, pyocyanique, subtilis et Eberth restent définitivement stériles.

EXPÉRIENCE XX. — Les mêmes essais ont été répétés avec des doses de 0,5 % et 0,1 % de produit.

Dans le premier cas, on remarque, au bout de 48 heures, que les ballons contenant les B. coli, diphtérie et staphylocoque ont végété. Le B. subtilis ne pousse qu'au bout de trois jours, tandis que les ballons ensemencés avec les B. d'Eberth et pyocyanique restent stériles.

Avec 0,1 % de produit, toutes les cultures végètent en 24 heures.

La cryogénine est donc douée d'un pouvoir antivégé-

tatif très faible. Même avec 1 % de produit, on n'arrête pas le développement de tous les microorganismes.

Devant ces résultats nous avons cru inutile de rechercher le pouvoir bactéricide de la substance.

**F. — Influence de la cryogénine sur les digestions artificielles**

On a examiné l'influence de diverses doses de produit sur les digestions diastasique, peptique et pancréatique artificielles.

Pour les digestions diastases, on a employé une solution de diastase à 25 %. La saccharification de l'empois d'amidon a eu lieu pendant 48 heures à l'étuve à 40° ; le glucose formé a été dosé par la liqueur de Fehling.

On a opéré d'une manière analogue pour les digestions pancréatiques, mais en remplaçant la diastase par une solution de pancréatine au même titre.

Enfin les digestions peptiques ont eu lieu à l'étuve à 38°, pendant le même temps, en utilisant comme ferment la pepsine pailletée (solution à 1/50) réagissant sur la poudre de viande de Rousseau ; les peptones formées étant précipitées par l'alcool, recueillies et pesées d'après les méthodes en usage.

Ces expériences sont résumées ci-dessous ainsi que les résultats auxquelles elles ont abouti :

**EXPÉRIENCE XXI —. *Digestion diastasique***

| Numéros<br>des ballons | Volume<br>d'empois | Volume<br>de solution<br>diastasique | Poids<br>du produit | Volume total<br>ramené à | Glucose formé<br>témoin<br>ramené à 1 |
|------------------------|--------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| I                      | 80                 | 20                                   | témoin              | 125                      | 1 »                                   |
| II                     | 80                 | 20                                   | témoin              | »                        | 1 »                                   |
| III                    | 80                 | 20                                   | 0.10                | »                        | 0.98                                  |
| IV                     | 80                 | 20                                   | 0.10                | »                        | 0.97                                  |
| V                      | 80                 | 20                                   | 0.25                | »                        | 0.92                                  |
| VI                     | 80                 | 20                                   | 0.25                | »                        | 0.99                                  |
| VII                    | 80                 | 20                                   | 0.50                | »                        | 0.95                                  |
| VIII                   | 80                 | 20                                   | 0.50                | »                        | 0.87                                  |
| IX                     | 80                 | 20                                   | 1 »                 | »                        | 0.89                                  |
| X                      | 80                 | 20                                   | 1 »                 | »                        | 0.86                                  |

EXPÉRIENCE XXII. — *Digestion pancréatique*

| Numéros<br>des ballons | Volume<br>d'empois | Volume<br>de solution<br>pancréatique | Poids<br>de produit<br>introduit | Volume total<br>ramené à | Glucose formé<br>témoin<br>ramené à 1 |
|------------------------|--------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| I                      | 80                 | 20                                    | témoin                           | 125                      | 1 »                                   |
| II                     | 80                 | 20                                    | témoin                           | »                        | 1 »                                   |
| III                    | 80                 | 20                                    | 0.20                             | »                        | 0.93                                  |
| IV                     | 80                 | 20                                    | 0.20                             | »                        | 0.85                                  |
| V                      | 80                 | 20                                    | 0.50                             | »                        | 0.84                                  |
| VI                     | 80                 | 20                                    | 0.50                             | »                        | 0.83                                  |
| VII                    | 80                 | 20                                    | 1 »                              | »                        | 0.63                                  |
| VIII                   | 80                 | 20                                    | 1 »                              | »                        | 0.64                                  |
| IX                     | 80                 | 20                                    | 2 »                              | »                        | 0.51                                  |
| X                      | 80                 | 20                                    | 2 »                              | »                        | 0.68                                  |

EXPÉRIENCE XXIII. — *Digestion peptique.*

| Numéros<br>des ballons | Volume<br>de solution<br>acide | Poids<br>de poudre<br>de viande | Poids<br>de produit | Volume<br>de solution<br>de pepsine | Volume<br>total<br>ramené à | Poids<br>de peptone<br>formé |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| I                      | 80                             | 10 g                            | témoin              | 10                                  | 100                         | 0.35                         |
| II                     | 80                             | 10                              | 0 g 01              | 10                                  | 100                         | 0.35                         |
| III                    | 80                             | 10                              | 0.10                | 10                                  | 100                         | 0.35                         |
| IV                     | 80                             | 10                              | 0.25                | 10                                  | 100                         | 0.28                         |
| V                      | 80                             | 10                              | 0.50                | 10                                  | 100                         | 0.35                         |
| VI                     | 80                             | 10                              | 1 »                 | 10                                  | 100                         | 0.30                         |

Les dédoublements diastasiques sont entravés d'une manière insignifiante.

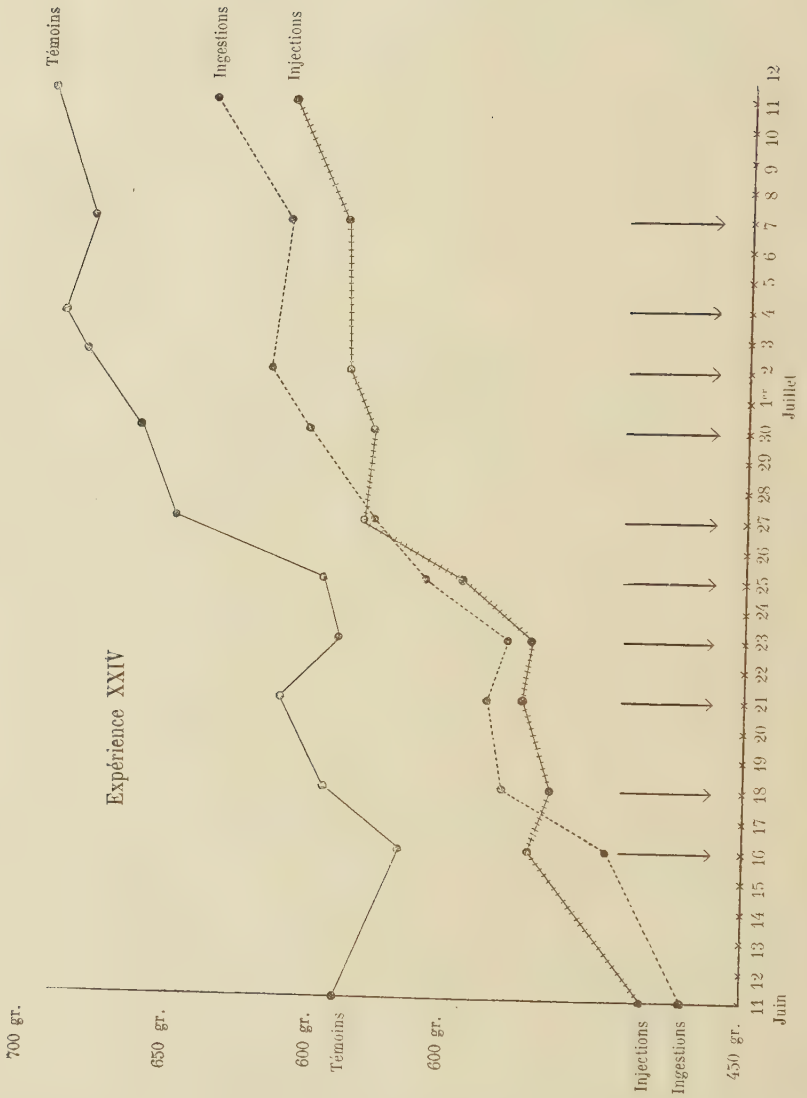
**G. — Action sur la nutrition**

On a pris 15 cobayes mâles qui ont été répartis en trois lots ; le premier lot sert de témoin, les animaux du deuxième lot ont reçu la cryogénine par injection, à la dose de 0 gr. 05 par kilo, et ceux du troisième ont absorbé le même produit, à la même dose, mais par ingestion.

Les courbes ci-contre indiquent les variations de poids de ces animaux.

On a aussi étudié, chez le chien, les variations de la composition des urines, sous l'influence de la cryogénine.

Le résumé très succinct des analyses qui ont été faites à ce sujet est transcrit ci après :



N. B. — Chaque point de la courbe correspond à la moyenne du poids des 5 cobayes appartenant à un même lot.

Les flèches indiquent les dates de l'administration du produit.



*Résultats.* — L'excrétion urinaire n'est donc nullement modifiée par l'administration de la cryogénine et les variations que l'on observe, après les injections ou les ingestions, ne sont pas plus considérables que celles que l'on constate chez les animaux normaux.

## H. — Elimination

On a fait ingérer à un chien de 28 k. 800, au moyen d'une sonde, trois grammes de cryogénine.

L'ingestion a eu lieu le 21 décembre à 4 h. 45 et les urines ont été recueillies :

- 1<sup>o</sup> le lendemain matin 22 à 7 heures.
- 2<sup>o</sup> Le 22 à 10 h. 30 du matin.
- 3<sup>o</sup> Le 22 à 3 heures du soir.
- 4<sup>o</sup> Le 23 à 7 heures du matin.
- 5<sup>o</sup> Le 23 à 10 heures du matin.

Le produit administré a été recherché dans ces cinq urines et on a pu le déceler dans les quatre premières par la réaction du sulfate de cuivre ; la troisième urine présentant le maximum de coloration.

Par la liqueur de Fehling, on obtient le maximum d'action avec la première urine recueillie qui réduit instantanément le réactif. Le pouvoir réducteur de la troisième portion est fortement diminué, tandis qu'il est nul avec les 2<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> portions.

On voit que l'élimination commence assez rapidement et qu'elle est complète au bout de trente-six heures.

La réaction du sulfate de cuivre, qui est caractéristique, semble indiquer qu'une partie au moins de la cryogénine passe en nature dans l'urine.

# I. — Action sur les animaux fébricitants

Nous avons essayé, l'action antipyrétique de la cryogénine sur les cobayes tuberculeux fébricitants dont la température s'élevait normalement chaque soir vers 40°.

Le produit a été donné par injection sous-cutanée et par ingestion.

## 1° INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

| Date<br>et Heure  | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>injecté<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                      |
|-------------------|------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|
| 14 Mai            | Exp. XXIX                    | 670   | 0.005                                      | 39°4        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1 %.   |
| 9 <sup>h</sup> 25 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                   |
| 9.55              | —                            | »     | »                                          | 38.9        |                                                   |
| 10.40             | —                            | »     | »                                          | 39.         |                                                   |
| 1.25              | —                            | »     | »                                          | 39.1        |                                                   |
| 2.45              | —                            | »     | »                                          | 38.9        |                                                   |
| 4.                | —                            | »     | »                                          | 38.9        |                                                   |
| 5.20              | —                            | »     | «                                          | 39.2        |                                                   |
| 15 Mai            | —                            | »     | »                                          | »           |                                                   |
| 8 <sup>h</sup>    | —                            | »     | »                                          | 39.9        |                                                   |
| 7 Mai             | Exp. XXX                     | 650   | 0.01                                       | 39°4        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1/200. |
| 8 <sup>h</sup> 50 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                   |
| 9.40              | —                            | »     | »                                          | 39          |                                                   |
| 10.40             | —                            | »     | »                                          | 38.8        |                                                   |
| 1.25              | —                            | »     | »                                          | 38.7        |                                                   |
| 3.10              | —                            | »     | »                                          | 38.8        |                                                   |
| 5.10              | —                            | »     | »                                          | 38.6        |                                                   |
| 22 Mai            | Exp. XXXI                    | 620   | 0.01                                       | 40°         | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1 %.   |
| 9 <sup>h</sup> 10 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                   |
| 9.50              | —                            | »     | »                                          | 39.7        |                                                   |
| 10.50             | —                            | »     | »                                          | 39.3        |                                                   |
| 1.25              | —                            | »     | »                                          | 39.3        |                                                   |
| 3.10              | —                            | »     | »                                          | 39.6        |                                                   |
| 4.30              | —                            | »     | »                                          | 39.6        |                                                   |
| 5.40              | —                            | »     | »                                          | 39.5        |                                                   |

| Date<br>et Heure  | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>injecté<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                    |
|-------------------|------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|
| 7 Mai             | Exp. XXXII                   | 550   | 0.02                                       | 38°9        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1 %. |
| 8 <sup>h</sup> 50 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                 |
| 9.35              | —                            | »     | »                                          | 38.9        |                                                 |
| 10.35             | —                            | »     | »                                          | 38.9        |                                                 |
| 1.20              | —                            | »     | »                                          | 39.         |                                                 |
| 3.05              | —                            | »     | »                                          | 39.2        |                                                 |
| 5.05              | —                            | »     | »                                          | 39.         |                                                 |
| 21 Mai            | Exp. XXXIII                  | 730   | 0.02                                       | 38°8        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1 %. |
| 8 <sup>h</sup> 50 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                 |
| 9.15              | —                            | »     | »                                          | 38.7        |                                                 |
| 10.30             | —                            | »     | »                                          | 38.7        |                                                 |
| 1.15              | —                            | »     | »                                          | 38.7        |                                                 |
| 3.10              | —                            | »     | »                                          | 38.6        |                                                 |
| 5.                | —                            | »     | »                                          | 38.4        |                                                 |
| 21 Mai            | Exp. XXXIV                   | 650   | 0.02                                       | 38°8        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1 %. |
| 8 <sup>h</sup> 50 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                 |
| 9.15              | —                            | »     | »                                          | 38.6        |                                                 |
| 10.30             | —                            | »     | »                                          | 38.6        |                                                 |
| 1.15              | —                            | »     | »                                          | 38.7        |                                                 |
| 3.10              | —                            | »     | »                                          | 38.7        |                                                 |
| 5.                | —                            | »     | »                                          | 38.7        |                                                 |
| 21 Mai            | Exp. XXXV                    | 620   | 0.02                                       | 38°7        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1 %. |
| 8 <sup>h</sup> 50 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                 |
| 9.20              | —                            | »     | »                                          | 38.5        |                                                 |
| 10.35             | —                            | »     | »                                          | 38.6        |                                                 |
| 1.20              | —                            | »     | »                                          | 38.5        |                                                 |
| 3.15              | —                            | »     | »                                          | 38.6        |                                                 |
| 5.                | —                            | »     | »                                          | 38.4        |                                                 |

| Date<br>et Heure  | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>injecté<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                    |
|-------------------|------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|
| 22 Mai            | Ex. XXXVI                    | 500   | 0.02                                       | 39°5        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1 ‰. |
| 9 <sup>h</sup> 10 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                 |
| 9.40              | —                            | »     | »                                          | 39.3        |                                                 |
| 10.40             | —                            | »     | »                                          | 39.1        |                                                 |
| 1.15              | —                            | »     | »                                          | 38.9        |                                                 |
| 3.                | —                            | »     | »                                          | 39.         |                                                 |
| 4.20              | —                            | »     | »                                          | 39.         |                                                 |
| 5.                | —                            | »     | »                                          | 39.         |                                                 |
| 7 Mai             | Ex. XXXVII                   | 510   | 0.05                                       | 39°2        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 2 ‰. |
| 8 <sup>h</sup> 50 | —                            | »     | »                                          | »           |                                                 |
| 9.40              | —                            | »     | »                                          | 39.1        |                                                 |
| 10.40             | —                            | »     | »                                          | 38.8        |                                                 |
| 1.25              | —                            | »     | »                                          | 38.6        |                                                 |
| 3.10              | —                            | »     | »                                          | 38.5        |                                                 |
| 5.10              | —                            | »     | »                                          | 38.4        |                                                 |
| 14 Mai            | E. XXXVIII                   | 520   | 0.05                                       | 39°8        | Injection sous-cutanée d'une<br>solution à 1 ‰. |
| 8 <sup>h</sup>    | —                            | »     | »                                          | »           |                                                 |
| 9.25              | —                            | »     | »                                          | 39.7        |                                                 |
| 9.45              | —                            | »     | »                                          | 39.7        |                                                 |
| 10.30             | —                            | »     | »                                          | 39.4        |                                                 |
| 1.15              | —                            | »     | »                                          | 39.4        |                                                 |
| 2.35              | —                            | »     | »                                          | 39.4        |                                                 |
| 3.50              | —                            | »     | »                                          | 39.5        |                                                 |
| 5.10              | —                            |       |                                            |             |                                                 |

## 2° INGESTIONS

| Date<br>et Heure  | Numéro<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>ingéré<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                      |
|-------------------|------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|
| 7 Mai             | Ex. XXXIX                    | 630   | 0.01                                      | 39°         | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1/200. |
| 8 <sup>h</sup> 50 | —                            | »     | »                                         | »           |                                                   |
| 9.35              | —                            | »     | »                                         | 38.8        |                                                   |
| 10.35             | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                   |
| 1.20              | —                            | »     | »                                         | 38.5        |                                                   |
| 3.5               | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                   |
| 5.5               | —                            | »     | »                                         | 38.5        |                                                   |
| 22 Mai            | Exp. XL                      | 650   | 0.01                                      | 39° 1       | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1 %.   |
| 9 <sup>h</sup> 40 | —                            | »     | »                                         | »           |                                                   |
| 9.50              | —                            | »     | »                                         | 38.8        |                                                   |
| 10.50             | —                            | »     | »                                         | 38.9        |                                                   |
| 1.25              | —                            | »     | »                                         | 38.8        |                                                   |
| 3.40              | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                   |
| 4.30              | —                            | »     | »                                         | 38.5        |                                                   |
| 5.40              | —                            | —     | —                                         | 38.5        |                                                   |
| 7 Mai             | Exp. XLI                     | 570   | 0.02                                      | 39° 3       | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1/200. |
| 8 <sup>h</sup> 50 | —                            | »     | »                                         | »           |                                                   |
| 9.30              | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                   |
| 10.30             | —                            | »     | »                                         | 38.4        |                                                   |
| 1.15              | —                            | »     | »                                         | 38.1        |                                                   |
| 3.                | —                            | »     | »                                         | 38.         |                                                   |
| 5.                | —                            | »     | »                                         | 38.1        |                                                   |
| 22 Mai            | Exp. XLII                    | 600   | 0.02                                      | 39° 3       | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1 %.   |
| 9 <sup>h</sup> 40 | —                            | »     | »                                         | »           |                                                   |
| 9.45              | —                            | »     | »                                         | 39.         |                                                   |
| 10.45             | —                            | »     | »                                         | 38.9        |                                                   |
| 1.20              | —                            | »     | »                                         | 38.9        |                                                   |
| 3.5               | —                            | »     | »                                         | 38.8        |                                                   |
| 4.25              | —                            | »     | »                                         | 38.8        |                                                   |
| 5.35              | —                            | »     | »                                         | —           |                                                   |

| Date<br>et Heure       | Numero<br>de<br>l'Expérience | Poids | Poids<br>du Produit<br>ingéré<br>par kilo | Température | OBSERVATIONS                                                 |
|------------------------|------------------------------|-------|-------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------|
| 7 Mai                  | Ex. XLIII                    | 570   | 0.05                                      | 38°9        | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à $\frac{1}{200}$ . |
| 8 <sup>h</sup> 50      | —                            | »     | »                                         | »           |                                                              |
| 9.30                   | —                            | »     | »                                         | 38.5        |                                                              |
| 10.30                  | —                            | »     | »                                         | 38.1        |                                                              |
| 1.15                   | —                            | »     | »                                         | 38.2        |                                                              |
| 3.                     | —                            | »     | »                                         | 38.2        |                                                              |
| 5.                     | —                            | »     | »                                         | 38.4        |                                                              |
| 22 Mai                 | Ex. XLIV                     | 600   | 0.05                                      | 39°6        | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1 ‰.              |
| 9 <sup>h</sup> 10      | —                            | »     | »                                         | »           |                                                              |
| 9.40                   | —                            | »     | »                                         | 39.5        |                                                              |
| 10.40                  | —                            | »     | »                                         | 39.4        |                                                              |
| 1.15                   | —                            | »     | »                                         | 39.2        |                                                              |
| 3.                     | —                            | »     | »                                         | 38.8        |                                                              |
| 4.20                   | —                            | »     | »                                         | 38.9        |                                                              |
| 5.30                   | —                            | »     | »                                         |             |                                                              |
| 14 Mai                 | Ex. XLV                      | 580   | 0.05                                      | 39°9        | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1 ‰.              |
| 8 <sup>h</sup> 50      | —                            | »     | »                                         | »           |                                                              |
| 9.45                   | —                            | »     | »                                         | 39.7        |                                                              |
| 10.30                  | —                            | »     | »                                         | 39.6        |                                                              |
| 1.15                   | —                            | »     | »                                         | 39.4        |                                                              |
| 2.35                   | —                            | »     | »                                         | 39.         |                                                              |
| 3.50                   | —                            | »     | »                                         | 39.2        |                                                              |
| 5.                     | —                            | »     | »                                         | 39.3        |                                                              |
| 15 Mai, 8 <sup>h</sup> | —                            | »     | »                                         |             |                                                              |
| 22 Mai                 | Exp. XLVI                    | 500   | 0.10                                      | 39°2        | Ingestion par la sonde d'une<br>solution à 1 ‰.              |
| 9 <sup>h</sup> 10      | —                            | »     | »                                         | »           |                                                              |
| 9.45                   | —                            | »     | »                                         | 39.         |                                                              |
| 10.45                  | —                            | »     | »                                         | 39.8        |                                                              |
| 1.20                   | —                            | »     | »                                         | 38.7        |                                                              |
| 3.5                    | —                            | »     | »                                         | 38.5        |                                                              |
| 4.25                   | —                            | »     | »                                         | 38.6        |                                                              |
| 5.35                   | —                            | »     | »                                         | 38.4        |                                                              |

L'action antipyrétique de la cryogénine est donc constante chez les cobayes tuberculeux. La température de ces animaux, à partir de la dose de 0.05 par kilo, se trouve très généralement de  $1^{\circ}$  à  $1^{\circ} 1/2$  inférieure à ce qu'elle aurait été sans l'administration du produit.

Quant aux semicarbazides hydraziniques nous avons dit plus haut que ces substances sont très toxiques, tout en ne possédant, lorsqu'on les administre à faible dose, que des propriétés peu intéressantes. C'est ainsi que la semicarbazide ordinaire est toxique à la dose de 0 gr. 40 par kilo, en injection intra-veineuse, chez le lapin. Chez le cobaye, il faut donner, pour déterminer la mort, de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par kilog de poids vif, par injection sous-cutanée, et de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par ingestion. Avec des doses faibles, pas d'abaissement thermique, et l'on ne peut produire une hypothermie qu'avec des doses mortelles. Cette intoxication se traduit par un ralentissement de la respiration, une hypothermie énergique, des convulsions violentes, de la cyanose. A l'autopsie, la seule altération organique constante est la congestion pulmonaire diffuse.

En résumé de leur étude pharmacodynamique des semicarbazides, MM. A. et L. Lumière concluent :

« La cryogénine est donc la substance la plus intéressante de cette série parce qu'elle est un peu soluble dans l'eau et qu'elle est dépourvue d'actions secondaires défavorables. A dose thérapeutique, elle ne modifie ni la respiration, ni la pression artérielle, ni le pouls; elle est sans effet sur les ferments de la digestion stomacale ou intestinale et n'apporte aucun trouble dans l'assimilation.

« Son action sur le système nerveux semble limitée à l'influence qu'elle a sur la régulation thermique.

« Cet ensemble de propriétés paraît devoir placer la cryogénine au premier rang des antipyrétiques. »

En somme, au cours des expériences de MM. Lumière et Chevrotier, sur les animaux, ce que l'on a observé de plus remarquable et de plus invariable, c'est l'abaissement régulier et progressif de la température. Mais ici, il faut distinguer deux cas, suivant que l'on a affaire à des animaux sains ou à des animaux fébricitants. Dans ce dernier cas, on a pris des animaux tuberculeux dont la courbe thermique peut être regardée comme pratiquement constante. Chez les animaux sains, l'action antipyrétique n'a lieu d'une façon régulière qu'avec des doses relativement élevées, mais encore très éloignées de la dose toxique. Tous les lapins ou cobayes qui ont reçu 0,05 centigrammes de cryogénine par kilog ont eu une notable descente dans leur température, tandis qu'à dose plus petite l'abaissement ne s'est pas toujours produit d'une manière constante.

Il n'en fut pas de même pour les animaux tuberculeux, car chez eux la descente thermique eut lieu constamment et non pas seulement avec des doses fortes, mais aussi avec des doses faibles ; on a pu, avec des doses variant de 1 à 5 milligrammes, obtenir des abaissements de un degré, un degré et demi ; ces abaissements persistaient une dizaine d'heures.

L'étude pharmacodynamique que MM. A. et L. Lumière et Chevrotier avaient faites nous assuraient donc déjà de la parfaite innocuité du médicament, de son

action marquée, lorsque nous voulûmes nous-mêmes voir s'il en serait de même chez l'homme.

L'étude de la calorimétrie et des échanges respiratoires a été entreprise par MM. Lumière et Chevrotier, mais leurs observations ne sont pas encore terminées.

L'occasion d'expérimenter la cryogénine ne tarda pas à nous être offerte et nous pûmes en juger nous-même l'action vraiment antithermique.

Dans les premiers jours de juin 1902 et avant qu'aucune communication clinique ne fût faite sur la cryogénine, nous en donnions un cachet de 0,50 centigrammes à un malade, à notre contre visite du soir; cet homme, que nous avions opéré le matin même d'un épithélioma de la lèvre inférieure, se plaignit le soir d'un point de côté et sa température était de 40°2. Une demi-heure après l'absorption d'un cachet de 0.50 centigrammes, la température avait baissé de deux dixièmes, puis elle descendit progressivement et nous notâmes successivement de demi-heure en demi-heure, la descente du thermomètre qui passa successivement à 39°9, 39°4, 38°9, 38°4, 37°9.

Pour nous, la preuve clinique de l'action antipyrétique était faite et nous attendîmes désormais de nouvelles occasions pour l'étudier à nouveau. Ces occasions ne tardèrent pas à se présenter dans la seconde moitié de l'année 1902 et au commencement de 1903, et les observations qu'il nous a été donné de faire sont rapportées dans le chapitre IV.

---

## CHAPITRE IV

---

### OBSERVATIONS

---

#### A. — Observations chez les Tuberculeux

##### OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé CHATIN,  
médecin des hôpitaux)

*Tuberculose pulmonaire. Ramollissement des deux  
sommets. Laryngite. Orchite*

C..., Léon, 37 ans, demeurant à Lyon ; entré salle Saint-Irénée, n° 49, le 15 décembre 1902. Sorti le 5 janvier 1903.

Père mort d'affection indéterminée. Mère morte emphysemateuse. Personnellement, pas de maladie grave antérieure. Alcoolisme assez marqué.

Il a eu cependant il y a quatre ans une pleurésie du côté gauche. Depuis il a toujours toussé les hivers, mais a conservé néanmoins un assez bon état général. Il y a quatre mois son état a subi une aggravation brusque, la toux et l'expectoration ont augmenté. Jamais d'hémoptysie. L'anorexie a apparu et depuis quatre mois il a perdu 22 kilogs. Actuellement il toussé beaucoup, surtout la nuit, a des sueurs profuses, abondantes. Depuis quatre à cinq semaines, dysphagie et dysphonie.

Suppuration du médius droit. Il y a quatre mois, a reçu

un coup sur le testicule droit ; depuis il a ressenti des douleurs dans cette région et le testicule s'est tuméfié progressivement. L'examen du thorax et des poumons donne en arrière : au poumon droit : diminution de la sonorité, exagération des vibrations, râles cavernuleux, nombreux, aux deux temps ; à la base, foyer de râles inconstants. A gauche : vibrations légèrement augmentées. au sommet, retentissement de la toux moins marqué qu'à droite ; râles humides surtout à la fin de l'inspiration. A la base, un peu de submatité et d'obscurité respiratoire.

Rien au cœur.

Albuminurie assez marquée.

26 décembre. — La température oscille chaque jour entre 38 et 39°. On prescrit 15 centigrammes de cryogénine par jour.

3 janvier 1903. — Sous l'influence de l'antipyrétique, la température a déchu progressivement par des oscillations descendantes et depuis trois jours elle varie entre 37°4 et 38°.

## OBSERVATION II

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé CHATIN,  
médecin des hôpitaux)

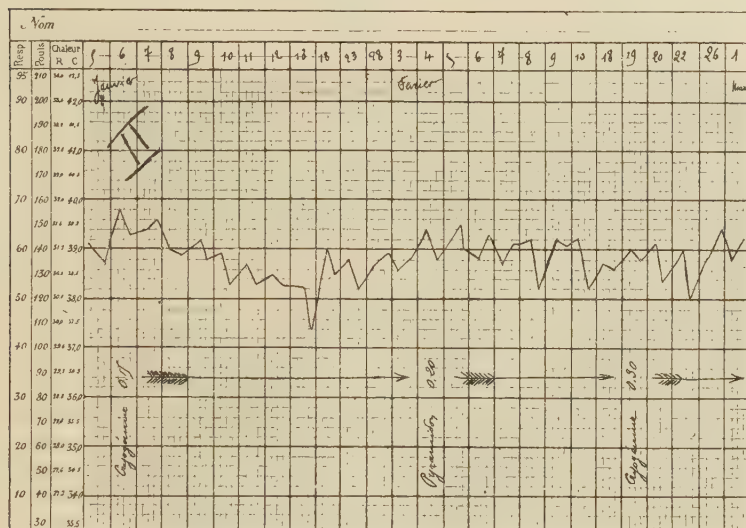
### *Tuberculose pulmonaire*

Bonn..., Jean, 20 ans, employé, né à Bourgoïn et demeurant à Lyon ; entré salle Saint-Irénée le 16 novembre 1902.

Père inconnu. Mère décédée à 45 ans d'affection inconnue du malade. Un frère bien portant.

Rien à signaler dans les antécédents personnels. L'affection actuelle semble remonter à quatre ans : il se mit à tousser ; mais cette toux disparut au bout d'un mois et pendant deux ans la santé du malade sembla excellente. Il y a deux ans, il eut une bronchite grippale (?) qui lui dura quelques semaines. Puis nouvelle période de santé assez florissante jusqu'en juillet 1902. A ce moment, le malade eut un point de côté à la base gauche, il se remit à

toussier, l'appétit disparut progressivement. Les forces déclinerent bientôt et le malade dut cesser tout travail à la fin du mois d'août. Il eut même une hémoptysie abondante et depuis de fréquents crachats teintés en rose.



A l'entrée dans le service, signes très nets d'infiltration du sommet gauche. Matité en arrière, nombreux râles caverneux, peu de gargouillement, pas de souffle. Bronchophonie à la base du même côté et nombreux râles humides aux deux temps. A droite, respiration soufflante, mais pas de râles.

Urines : pas d'albumine.

Rien au cœur.

### OBSERVATION III

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé CHATIN,  
médecin des hôpitaux)

*Tuberculose pulmonaire bilatérale à prédominance droite. Diarrhée. Ascite symptomatique probablement d'une tuberculose intestinale et péritonéale.*

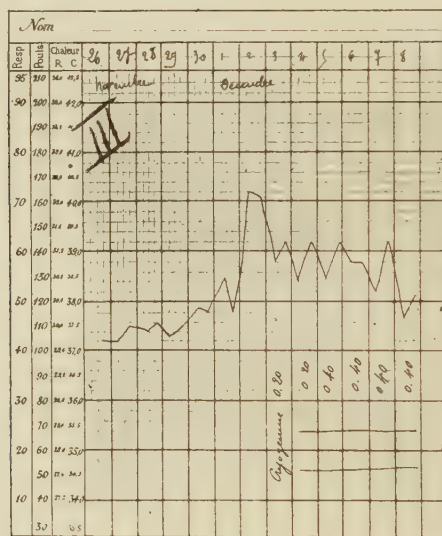
Cl..., Antonin, 43 ans, manœuvre, demeurant à Lyon;

entré salle Saint-Irénée, n° 20, le 18 août 1902, meurt subitement le 9 décembre 1902.

Rien à noter dans les antécédents héréditaires ou collatéraux. Comme passé pathologique personnel, variole, habitudes éthyliques très marquées depuis l'âge de 24 ans.

L'affection actuelle a débuté il y a environ deux mois par l'augmentation de volume du ventre. Violentes coliques dans le côté droit avec diarrhée. À l'entrée, ascite très nette avec sensation de flot et matité dans les flancs. Foie douloureux et impossible à délimiter. Pas d'œdème des membres inférieurs. Légère hypertrophie de la rate. Aux poumons, signe d'emphysème.

Rien au cœur.



22 août 1902. — On trouve aux deux sommets des signes de ramollissement évidents. A droite même les râles descendent au-dessous de l'épine de l'omoplate. La première hypothèse qui vient à l'esprit est celle de cirrhose alcoolique du foie avec bacillose pulmonaire. Cependant il n'a pas l'aspect d'un cirrhotique et en l'interrogeant attentivement, le malade dit qu'il a de la diarrhée depuis six

mois, donc bien avant l'augmentation de volume du ventre.

10 décembre. — Le malade a succombé brusquement hier au soir. A l'autopsie : granulations tuberculeuses aux poumons et sur le péritoine.

Au cerveau : ramollissement peu étendu au niveau de la face inférieure des circonvolutions frontales.

#### OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé CHATIN,  
médecin des hôpitaux)

##### *Tuberculose pulmonaire*

D..., Jean, 26 ans, graveur, né et demeurant à Saint-Etienne ; entre le 28 janvier 1903, salle Saint-Irénée, n° 49.

Père vivant. Mère morte de suites de couches, quatre frères et sœurs en bonne santé. Marié, il a un enfant bien portant. Le malade dit s'être toujours bien porté jusqu'à ces dernières années. Pas de passé pathologique, pas de pleurésie. Réformé au Conseil de revision pour hernie inguinale gauche. Ethylisme.

Le début de sa maladie actuelle remonterait à cinq mois : il s'est mis à tousser et à maigrir progressivement, a perdu l'appétit et les forces. Au bout d'un mois, il a dû cesser son travail et s'est mis au lit. Deux mois après il eut une hémoptysie peu abondante. Aurait fait dernièrement un séjour en chirurgie pour un abcès de la marge de l'anus, dont il persiste actuellement un trajet fistuleux.

A son entrée dans le service, on constate : en arrière : sonorité à peu près normale dans toute l'étendue du poumon gauche. Du côté droit, sonorité conservée à la base, mais matité à peu près complète depuis la pointe de l'omoplate jusqu'au sommet : les vibrations vocales y sont très augmentées.

A l'auscultation, à gauche, respiration à peu près normale, quelques râles sous crépitants à la base. A droite

respiration nettement soufflante dans toute la région de l'omoplate avec retentissement marqué de la voix et de la toux. Au sommet gros râles sous crépitants et à la base râles de congestion nombreux. En avant et sous la clavicule diminution de la sonorité à droite avec exagération des vibrations. Amaigrissement : 10 kilogs depuis 6 mois.

Rien au cœur.

Expectoration purulente assez abondante.

Très léger disque d'albumine dans les urines.

*4 mars.* — La température de ce malade est assez intéressante. Il oscillait chaque jour entre 40°2 et 37°5 en moyenne avant que l'on lui eût prescrit de la cryogénine. Depuis le 22 février on lui donne chaque jour 0,20 centigrammes et le thermomètre se maintient entre 38° et 39°. Il est infiniment probable qu'avec une dose double ou triple, on eût amené la température entre 37° et 38°.

#### OBSERVATION V

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé CHATIN, médecin des hôpitaux)

*Tuberculose pulmonaire. Infiltration du sommet gauche.*

*Induration du sommet droit. Albuminurie légère*

Est... Joseph, 32 ans, journalier, demeurant à Lyon, entré le 22 janvier 1903, salle Saint-Irénée n° 46.

Pas de renseignements sur les antécédents héréditaires. Son père serait mort tuberculeux. Une sœur bien portante. A eu quatre enfants : trois sont morts de méningite, le quatrième d'entérite.

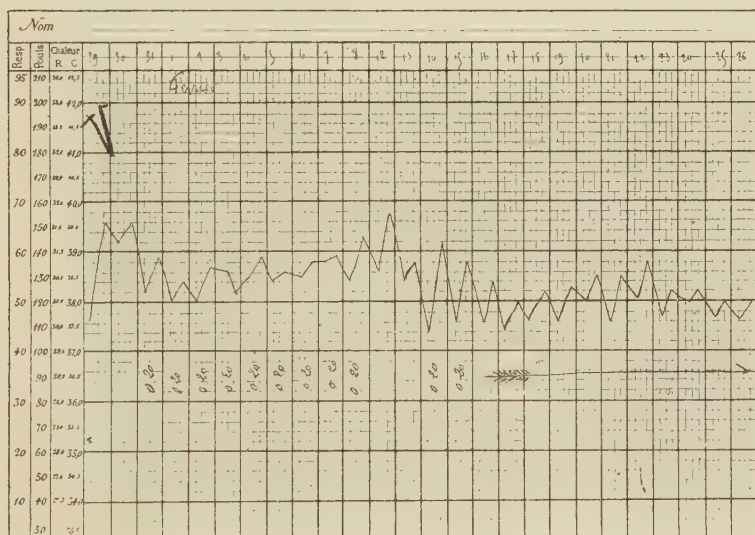
Personnellement, pas de maladie grave antérieure. Ethylisme (eau-de-vie, absinthe deux à quatre verres par jour). Jamais de pleurésie, ni d'hémoptysie.

Il tousse depuis douze à quatorze mois et a beaucoup maigri les premiers temps de sa maladie. Actuellement, son état général s'était amélioré, quand, à l'entrée de

l'hiver, la toux a augmenté et s'est accompagnée d'expectoration muco-purulente. Pas de troubles digestifs, appétit un peu capricieux : vomissements assez rares à la suite de quintes de toux. Pas de douleurs d'estomac, ni de diarrhée.

*En avant*, à gauche, bruit de pot félé inconstant mais très net. A droite, légère diminution de la sonorité. Vibrations augmentées au sommet droit.

A l'auscultation du sommet gauche, signes cavitaires. Souffle amphorique, net surtout à l'expiration ; nombreux



râles humides donnant du gargouillement après la toux. Retentissement de la voix chuchotée. A droite, respiration soufflante et râles inconstants.

*En arrière*, submatité des deux sommets avec exagération des vibrations plus marquée à droite. Souffle expiratoire et râles humides au sommet gauche et dans le tiers supérieur du poumon. A droite, retentissement de la toux, respiration soufflante avec quelques râles expiratoires inconstants.

Rien au cœur.

Albuminurie légère.

En présence de la température qui s'élève chaque soir au-dessus de 39° on prescrit chaque jour un cachet de 0,20 cent. de cryogénine.

*14 février.* — Depuis deux jours, le malade n'a pas eu de cryogénine et sa température qui se maintenait jusque-là au-dessous de 38° a remonté avant hier à 39°7. On donne de nouveau la cryogénine (0,20 par jour) et le thermomètre redescend.

*4 mars.* — Sous l'influence de la cryogénine la température oscille entre 37° et 38°5.

#### OBSERVATION VI

Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé CHATIN, médecin  
des hôpitaux)

*Bacillose pulmonaire. Infiltration du poumon droit.  
Induration du sommet gauche. Phthisie laryngée*

Parm... Jean, 32 ans, marchand ambulant demeurant à Lyon, entré le 5 janvier salle Saint-Irénée, n° 35.

Père mort de tuberculose pulmonaire. Mère bien portante. Un père mort de pneumonie double. Marié, trois enfants bien portants. Personnellement pas de maladie antérieure, pas d'éthylisme. Il tousse un peu depuis 1894, époque à laquelle il commença à remarquer un peu de sang dans ses crachats: il l'attribua aux efforts qu'il faisait en vendant des journaux.

En 1901, première hémoptysie sérieuse, survenue brusquement. Une autre hémoptysie assez abondante trois mois après. L'affaiblissement, la perte des forces et la toux datent surtout de quinze jours à trois semaines. Depuis cette époque l'appétit a notablement diminué et, à l'entrée, il existe une anorexie presque complète, le malade ne prenant que du bouillon et du vin. L'amaigrissement date à peu près de la même époque.

Actuellement, il tousse beaucoup, presque toujours par quintes qui entraînent parfois les vomissements. L'expectoration est abondante, nettement purulente. Il existe un peu de dyspnée, mais le malade se plaint surtout de ne pouvoir se coucher sur son côté droit. Sueurs nocturnes assez abondantes. A l'examen de la cage thoracique et des poumons nous notons : en avant, submatité du sommet droit avec légère exagération des vibrations vocales ; à ce niveau, nombreux râles sous-crépitaux par bouffées au moment de l'inspiration. En arrière, au même niveau, il existe des râles plus volumineux et plus abondants que l'on trouve aux deux temps respiratoires. Retentissement très net de la voix chuchotée. Râles crépitaux dans toute la hauteur du poumon.

A gauche, il existe seulement des signes d'induration au sommet ; la respiration est soufflante sans aucune modification à la percussion. Pas de râle ; submatité en arrière.

Un peu d'enrouement et de dysphagie.

Rien au cœur.

Léger disque d'albumine.

*20 février.* — On donne chaque jour un cachet de cryogénine de 0,25 centigrammes.

*24 février.* — La température vespérale est moins élevée et tandis qu'elle était de 39°2 ou même 39°9 avant le traitement par la cryogénine, elle monte seulement à 38°7 le 21 février, à 38° le 22 et hier à 37°4. Ce soir cependant elle est remontée à 38°8 bien que le malade ait pris ses 0,25 centigrammes quotidiens de cryogénine. L'accoutumance a donc été vite établie.

*5 mars.* — Depuis le 25 février et malgré la dose journalière de 0,25 centigrammes, le malade a présenté des oscillations thermiques entre 37°5 et 39°8. Le 2 mars on a alors augmenté légèrement la dose de cryogénine et on a prescrit 0,40. Pendant trois jours la température a pris une marche franchement décroissante, mais le thermomètre remonte actuellement : la dose n'est pas encore suffisante.

# OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance de M. le docteur LYONNET, médecin des hôpitaux)

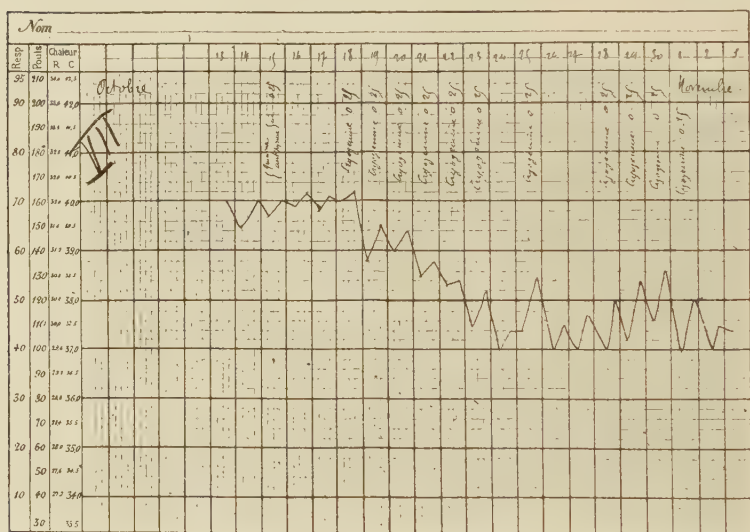
## *Bacilliose pulmonaire. 2<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> période*

R... , 24 ans, née et demeurant à Lyon.

Père mort d'affection indéterminée.

Mère vivante. Un frère en bonne santé.

Malade depuis un an environ. A présenté tous les signes



du début de la bacilliose pulmonaire. Actuellement l'auscultation révèle des cavernules des deux sommets.

Température entre 39°5 et 40°.

On donne, le 15 octobre 1902, chaque jour, un cachet avec:

Quinine..... } à 0.25  
Antipyrine.. }

18 octobre. — Malgré l'antipyrétique, le thermomètre n'a pas baissé et l'on donne alors la cryogénine à la dose de 0.25 centigrammes.

24 octobre. — En six jours la température est tombée à 37° et la descente s'est effectuée graduellement.

7 janvier 1903. — Le frère de cette malade nous dit qu'elle a cessé l'usage de la cryogénine depuis quelques jours car chaque fois qu'elle en prenait, elle ressentait des frissons et une sensation de froid qu'elle n'avait jamais éprouvés auparavant.

#### OBSERVATION VIII

(Due à l'obligation de M. le professeur agrégé CHATIN, médecin des hôpitaux)

*Pleurésie droite à grand épanchement. Température élevée. Formule lymphocytaire*

Bour... Germain, 48 ans, vitrier, demeurant à Lyon, entré le 9 janvier, salle Saint-Irénée n° 34.

Père et mère en bonne santé. Un père et une sœur bien portants. Une sœur morte à 22 ans d'affection inconnue du malade. Personnellement, pas de maladie antérieure, pas d'hémoptysie, pas de rhumatisme, ne tousse pas, n'est pas éthylique.

L'affection actuelle remonte à quinze jours : un matin, en se réveillant, il eut un point de côté assez violent du côté droit, de la céphalée ; il commença aussi à tousser. Le point de côté persista pendant trois à quatre jours, puis diminua progressivement ainsi que la céphalée. Il a toujours toussé surtout la nuit sans cracher beaucoup ; actuellement l'expectoration est peu abondante, muqueuse, non purulente. Peu de dyspnée, car elle a véritablement diminué, paraît-il, en même temps que le point de côté.

A l'entrée dans le service, l'appétit est conservé, l'état général est bon et il n'existe pas de troubles digestifs, pas de dyspnée, pas d'amaigrissement. A l'examen du thorax, voussure très marquée du côté droit : 48 au lieu de 45 à

gauche. Matité de bois jusqu'au niveau de l'épine de l'omoplate. Le flot est difficilement perçu. Abolition des vibrations et du murmure vésiculaire dans toute la hauteur de la matité, sauf à la partie toute supérieure où l'on entend un léger souffle. Pectoriloquie aphone nette. Un peu d'égophonie.

Le foie semble un peu abaissé et l'on sent son bord à deux travers de doigt environ au-dessus de l'ombilic.

Au sommet droit en arrière et en avant, augmentation de la sonorité et des vibrations, la respiration est un peu souffiante, pas de râles.

L'examen cytologique montre de nombreux lymphocytes et quelques cellules.

*10 janvier.* — Ce soir, le malade semble un peu plus dyspnéique. On fait une ponction et on est obligé d'arrêter à 250 grammes à cause de l'état lyphymique du malade qui est inondé de sueurs et se plaint de douleur.

*18 janvier.* — La matité remonte au-dessus de l'épine en arrière et en avant à deux travers de doigt au-dessus du mamelon. Ponction d'un litre de liquide séreux, verdâtre. La cryogénine ne semble pas avoir abaissé la température (0.20 centigrammes par jour).

*23 janvier.* — Ponction 1400 grammes.

*31 janvier.* — La température baisse depuis deux jours. Cependant il y a toujours de la submatité et obscurité respiratoire marquée au sommet droit. En avant sibilances de bronchite inconstantes et craquements dans les inspirations profondes.

*4 mars.* — La température oscille entre 38° 4° et 38°.

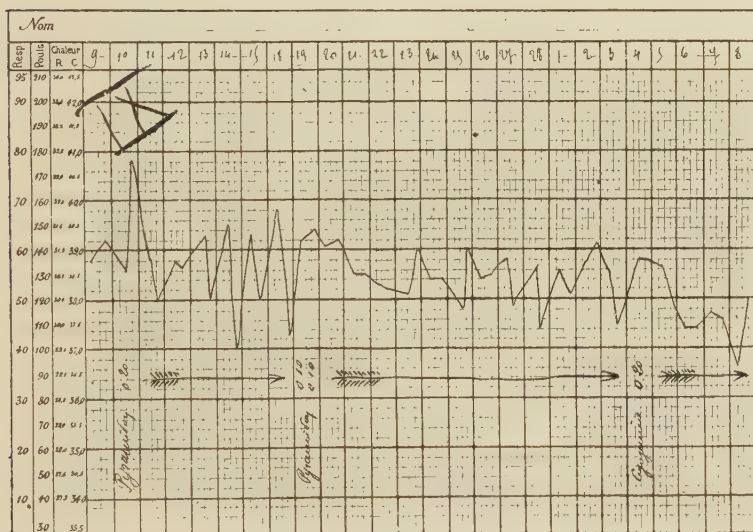
---

# OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé CHATIN, médecin  
des hôpitaux)

## Tuberculose pulmonaire

Point... Victor, 40 ans, manœuvre, né à Rillieux et  
demeurant à Lyon, entré salle Saint-Irénée, n° 16. le  
20 octobre 1902. Décès le 12 décembre 1902.



Père mort d'excès alcooliques. Mère morte d'épuisement,  
n'aurait toussé que pendant ses derniers jours. Un frère et  
une sœur en bonne santé. Personnellement pas de mala-  
dies graves dans l'enfance, pas d'ethyisme. Il y a deux  
ans, le malade eut une grippe assez grave et depuis il a  
toujours toussé et craché un peu sans beaucoup maigrir.  
Pas de pleurésie, pas d'hémoptysie.

Il y a huit mois environ, il a constaté à la suite d'un

refroidissement, une aggravation de son état. La toux augmenta, s'accompagna d'une expectoration plus abondante et c'est à ce moment que l'anorexie commença, suivie d'amaigrissement et d'un peu de diarrhée passagère. Après quelques jours de repos, au début de l'été, l'affection semble régresser, l'appétit revint un peu, la diarrhée disparut et le malade reprit du poids.

L'examen du thorax et des poumons, nous donne : à droite, submatité, respiration soufflante, quelques râles crépitants. A gauche, sous la clavicule, sonorité exagérée, bruit de pot fêlé inconstant. A la percussion, souffle très marqué surtout à l'expiration. En arrière : à gauche, matité, augmentation des vibrations, souffle amphorique dans toute la moitié supérieure des poumons avec râles caverneux abondants. Retentissement très marqué de la voix et de la toux. Gargouillement à droite, les signes sont moins marqués, souffle surtout expiratoire dans toute la partie supérieure du poumon, râles crépitants aux deux temps.

Les cinq jours qui ont précédé sa mort, le malade a pris chaque jour 0,20 centigrammes de cryogénine. L'abaissement de température s'est accompagné de sueurs profuses avec état de collapsus rapidement grave.

Il est vrai d'ajouter que l'état du malade était déjà des plus graves et qu'il était arrivé à une phase déjà des plus avancées de sa maladie.

#### OBSERVATION X

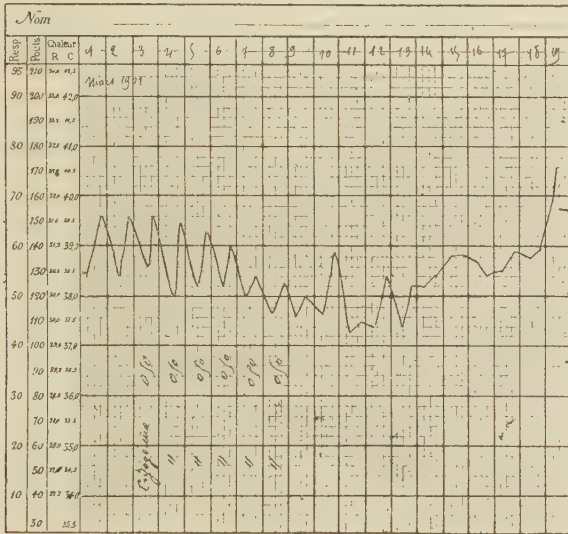
(Due à l'obligeance de M. le Docteur MOUISSET).

##### *Bacillose pulmonaire.*

D..., Paul, 42 ans, chaudronnier, né au Blanc (Indre), demeurant à l'Île-Barbe, entré salle Saint-Jean en décembre 1902 et sort en mars 1903.

Mère vivante et bien portante. — Père serait mort d'un cancer gastrique. Deux frères ont succombé à des affections pulmonaires aiguës ; trois autres sont en bonne santé. Marié, il a quatre enfants bien portants.

Dans les antécédents personnels du malade on retrouve deux pleurésies, l'une à treize ans, l'autre à 24 ans. Rien autre à signaler, et il fut même très robuste jusqu'à 40 ans.



Depuis cette époque, il est beaucoup plus délicat, il s'enrhume facilement. Cependant, il n'a pas eu d'hémoptysie. Léger éthylysme avoué. Depuis le mois de juin 1902, il est beaucoup plus fatigué, il a perdu véritablement l'appétit, et ne travaille plus depuis 1 mois 1/2. Il a aussi beaucoup maigri et sa voix est légèrement altérée depuis six semaines.

L'examen des poumons nous montre : à la percussion, matité des deux sommets, en arrière avec exagération des vibrations vocales. A l'auscultation, à droite, souffle amphorique avec retentissement de la voix et de la toux. La res-

piration semble être normale à la base. A gauche, souffle caverneux et légers frottements à la base. En avant, et pour ce même côté gauche, gros râles humides, soufflants et sibilants disséminés dans toute la hauteur du poumon. Rien à droite.

Au cœur, les bruits sont normaux, réguliers et le rythme n'est pas altéré. Pas de souffle orificiel, pas de lésion myocardique.

Le foie paraît normal.

Du côté du tube digestif : perte d'appétit presque complète.

Quelques vomissements alimentaires provoqués par la toux. Pas de diarrhée.

L'examen laryngoscopique montre qu'il existe des ulcérations bilatérales des cordes vocales.

Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

29 Janvier 1903. — Depuis son entrée dans le service, la température du malade s'est presque constamment maintenue aux environs de 39°. On prescrit aujourd'hui une dose journalière de 0.50 de cryogénine,

4 février. — La température varie actuellement entre 37°6 et 38°2. On supprime l'antipyrétique.

9 février. — La température est remontée à 40°.

## OBSERVATION XI

(Due à l'obligeance de M. le Docteur MOUISSET, médecin des hôpitaux)

### *Tuberculose pulmonaire*

B... Louis, 42 ans, monteur d'appareils à gaz, né et demeurant à Lyon, entré salle Saint-Jean n° 28 dans les premiers jours de novembre 1902.

Père vivant et en bonne santé.

Mère morte à 68 ans, d'affection inconnue du malade. Marié, sa femme est bien portante, ainsi que leurs deux enfants.



fébriles s'accompagnent fréquemment de vomissements alimentaires.

A l'entrée dans le service, le malade dit avoir beaucoup maigri, n'avoir point d'appétit.

L'examen de la cage thoracique ne nous montre pas cependant d'amaigrissement très marqué. La percussion en arrière montre une matité des deux sommets, un abaissement de la ligne du sommet droit plus marqué que du côté gauche. Exagération des vibrations thoraciques. A l'auscultation, on entend, à gauche, un souffle amphorique léger avec gargouillement très marqué. A droite, les signes sont à peu près les mêmes, peut-être un peu moins accentués. A mi-hauteur du poumon droit, il y a des craquements facilement perçus.

Les signes sont identiques en avant.

Rien au cœur : rythme et bruit normaux.

Pas d'hypertrophie splénique. Le foie semble normal. Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Au dire du malade (mars 1903), la cryogénine l'a considérablement soulagé en ce sens que les frissons qu'il avait chaque matin ont complètement disparu. Pendant quelque temps, les transpirations nocturnes augmentèrent et chaque fois qu'il prenait un cachet de cryogénine de 0,50 centigrammes, les sueurs apparaissaient environ 1 heure après.

Depuis trois semaines, et bien que le malade prenne régulièrement chaque jour 1 gramme de cryogénine, il n'a plus aucune transpiration.

Il prend son premier cachet le matin à 8 heures, le second vers 2 heures de l'après-midi. Il a remarqué que s'il oublie de prendre ce cachet avant que l'on prenne sa température vespérale, le thermomètre montait beaucoup plus haut.

8 mars 1903. — Le malade se trouve bien, n'a presque pas de fièvre, il mange et est surtout content de la disparition de ses frissons et de ses sueurs qui le « rongeaient ».

« Chez ce malade, nous dit M. Mouisset, la cryogénine a abaissé la température d'une façon très manifeste, en même

temps qu'assez rapide. L'accoutumance s'est produite assez vite, en ce sens qu'au début, il prit 0,50 centigrammes de cryogénine et que sa température tomba et se maintint à 38° pendant deux jours. Puis, la défervescence obtenue avec une dose égale ne dura plus qu'un jour, et il fallut arriver à lui donner alors quotidiennement deux cachets de 0,50 centigrammes, dose qu'il prend régulièrement depuis le 23 janvier. Ce malade est très affirmatif sur ce fait qu'il avait des sueurs avant qu'il prit de la cryogénine, mais que ces sueurs devinrent plus abondantes, tout d'abord, et ensuite diminuèrent pour disparaître totalement depuis trois semaines. Chez lui, la cryogénine ne s'est pas contentée seulement d'abaisser la température, mais elle en a modifié la marche en ce sens que les frissons matutinaux ont disparu (il n'y avait chez lui aucune trace de suppuration). Le tracé thermique montre bien la marche de la température, suivant que l'on supprimait ou que l'on prescrivait la cryogénine ».

#### OBSERVATION XII (personnelle)

##### *Tuberculose pulmonaire à la troisième période*

Nous n'avons que très peu de renseignements sur les antécédents héréditaires : le père serait inconnu de la malade ; la mère serait morte d'affection pulmonaire aiguë (?) Elle aurait actuellement deux sœurs et un frère en bonne santé.

Réglée à 12 ans, elle ne l'a jamais été régulièrement et a eu une aménorrhée de cinq mois il y a quatre ans, au moment où elle était chlorotique. Elle n'a donc jamais eu une très bonne santé, s'enrhumant facilement l'hiver. L'année dernière, à pareille époque, elle eut une bronchite qui lui dura deux mois. A ce moment, elle cracha du sang, eut des sueurs nocturnes abondantes. Depuis, dit-elle, elle

a eu beaucoup de peine à se remettre, ne travaillant qu'à de rares intervalles.

Pendant l'été, cependant, pendant un séjour de quatre mois dans le Midi, elle se trouva assez bien et revint à Lyon en octobre 1902. Elle put travailler pendant un mois et demi. Puis, peu à peu, les forces déclinerent à nouveau et rapidement elle fut obligée de se remettre au lit, n'ayant plus ni appétit, ni sommeil. La toux s'installa définitivement, l'amaigrissement devint très marqué et l'expectoration abondante.

*7 janvier.* — La malade est vue pour la première fois. L'amaigrissement est en effet excessivement marqué ; les côtes sont saillantes, ainsi que les omoplates, qui sont complètement décharnées. Les apophyses épineuses de la colonne vertébrale forment un véritable chapelet et les clavicules laissent au-dessus d'elles des puits profonds. La face est pâle, les yeux enfoncés dans les orbites, les doigts hippocratiques. Il y a de l'œdème malléolaire et pré tibial assez marqué.

A la percussion, matité des deux sommets, s'étendant jusqu'à mi-hauteur en arrière. En avant, cependant, pas de bruit de pôt fêlé. L'auscultation révèle un souffle caverneux, avec gros râles humides des deux côtés, en avant, comme en arrière, indiquant de vastes speloniques. A la base du poumon, il existe un espace de quatre travers de doigt, où les respirations profondes et la toux font percevoir des bouffées de craquements. Il s'agit donc d'une bacillaire arrivée à la période des cavernes.

Rien au cœur.

Les urines ne contiennent pas d'albumine. La température est ce soir de 40° et 3 dixièmes. Nous prescrivons un cachet de chlorhydrate de quinine de 0,50 centigrammes à prendre chaque soir.

*11 janvier.* — La température fait de grandes oscillations. La malade se plaint de bourdonnements d'oreilles.

Nous supprimons alors la quinine et nous donnons un cachet de cryogénine de 0,50 centigrammes.

16 janvier. — Sur l'influence d'un seul cachet de cryogénine, la température, qui était de 39°6 le 14 au soir, est tombée à 37° et s'est maintenue pendant quatre jours entre 36°4 et 37°8. Ce matin, le thermomètre marquait 36°6 et ce soir, il est remonté à 38°8. Nous donnons une nouvelle dose de 0,50 centigrammes de cryogénine.

23 janvier. — L'état général de la malade va s'aggravant considérablement, et malgré la cryogénine, le thermomètre fait de grandes oscillations entre 39 et 36°. La malade est emmenée dans un état précaire, malgré nos recommandations.

### OBSERVATION XIII

(Due à l'obligeance de M. le docteur CLÉMENT)

*Tuberculose pulmonaire. Simples craquements dans la fosse sus-claviculaire droite. Fièvre cependant très marquée et non en rapport avec les lésions pulmonaires. Excitation cardiaque.*

B... Joseph, 21 ans, employé, né à Lyon et y résidant, entre le 14 novembre 1902, salle Saint-Vincent, lit n° 12, et sort le 27 décembre dernier.

Il nous est envoyé par M. le Dr Baurand avec le diagnostic de bacillose pulmonaire et hypertrophie cardiaque.

Les antécédents consanguins sont nuls. Personnellement le malade n'aurait eu qu'une scarlatine dans son enfance.

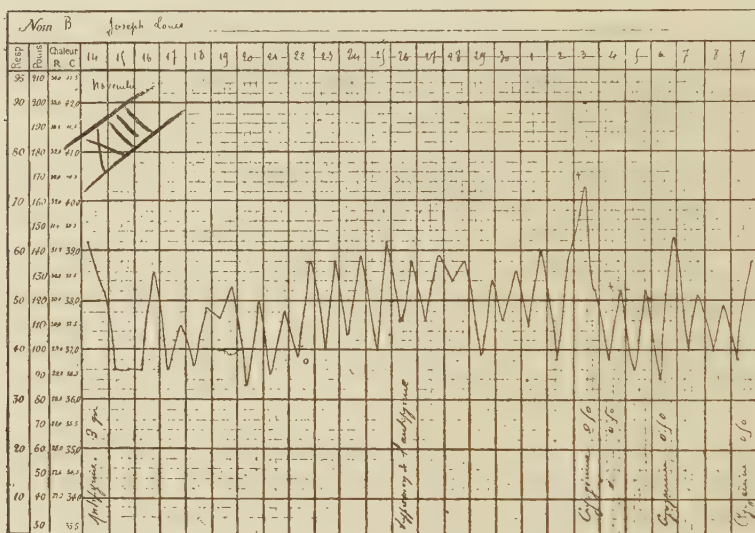
L'affection actuelle remonterait à quatre mois environ. Le début a été marqué par de la toux. Les forces ont diminué progressivement et l'amaigrissement est survenu. Dans le courant de l'été il aurait fait un séjour de deux mois à Hauteville.

De constitution très chétive, le malade est plutôt nerveux émotif à ce point que l'examen médical lui provoque un

erythème généralisé. Constipation habituelle. Pas d'hémoptysie.

La percussion de la cage thoracique ne nous donne pas de renseignements bien précis.

Au sommet gauche, pas de craquements. Au sommet droit, au niveau de la fosse sus-épineuse, dans les profondes inspirations, on perçoit quelques craquements, très rares, discrets et fins. Cependant, en avant, sous la clavicule droite, on perçoit un foyer de craquements très nets.



Du côté du cœur et des vaisseaux : la matité cardiaque est peu étendue ; on ne sent pas la pointe à la palpation. Tachycardie.

On trouve un souffle dans la jugulaire du côté droit. Ce souffle existe aussi à gauche, mais il est moins prononcé.

17 novembre. — La fièvre qui avait cédé à l'antipyrine semble vouloir augmenter malgré l'antithermique.

Ce malade est caractéristique par l'état fébrile qui n'est nullement en rapport avec les lésions.

25 novembre. — Malgré la dose journalière de 3 gram-

mes d'antipyrine, le thermomètre fait de grandes oscillations entre 37° et 39° ; on supprime l'antipyrine.

3 décembre. — D'une façon générale, la fièvre se maintient plus élevée. Ce matin même, à onze heures, elle atteint 40°,3. On donne alors de la cryogénine à 0.50.

#### OBSERVATION XIV

(Due à l'obligeance de M. le Docteur CLÉMENT)

##### *Tuberculose pulmonaire. Pleuro-pneumonie gauche*

T... Adeline, 17 ans, couturière, née à Grenoble et demeurant à Lyon, entre le 21 octobre 1902, salle Sainte-Blandine, lit n° 1. Meurt le 28 janvier 1903.

Envoyée par M. le docteur Adenot avec le diagnostic de pneumonie. Rien à noter du côté des antécédents héréditaires. Réglée depuis deux ans environ et régulièrement.

L'année passée, elle eut une bronchite au mois de janvier ; depuis elle a toujours toussé. Jamais d'hémoptysie. Diminution de l'appétit, amaigrissement notable. Depuis 15 jours, la malade se sent plus fatiguée : toux fréquente sans expectoration, céphalée intense, point de côté.

L'examen de la cage thoracique nous donne les renseignements suivants : A la palpation, diminution des vibrations thoraciques aux deux bases, cependant plus marquée du côté gauche. La percussion révèle de la submatité à la base droite. A la base gauche, c'est de la matité franche ; dans le reste du poumon gauche c'est de la submatité.

A l'auscultation : du côté droit, obscurité de la respiration à la base. La respiration semble normale dans le reste de ce poumon.

Du côté gauche, à la base, pas de murmure vésiculaire et obscurité respiratoire presque complète. Vers la partie moyenne, râles crépitants nombreux avec souffle. Au sommet, on a des craquements et des râles cavernuleux.

En somme pleuro-pneumonie gauche.

3 novembre. — Il semble qu'il y ait moins de souffle et moins de râles. Toujours signes pseudo-cavitaires au sommet gauche.

26 novembre. — 3 prises de 0 gr. 50 de cryogénine par jour.

15 décembre. — Pendant les 18 jours qui viennent de s'écouler, la malade a pris chaque jour 1 gr. 50 de cryogénine. Le thermomètre a toujours oscillé entre 38 et 39 et a même atteint 40. On augmente la dose de cryogénine et on la porte à 2 grammes par jour.

2 janvier 1903. — La malade tousse et crache abondamment, ne mange pas. Râles cavernuleux abondants. Les signes d'induration pulmonaire persistent ; matité du poumon gauche. La pneumonie caséuse passe à l'état de nombreuses cavernules. A la partie moyenne du poumon droit foyer de trachéo-pneumonie avec souffle et râles crépitants.

#### OBSERVATION XV

(Due à l'obligeance de M. le Docteur GIVRE, de Lyon)

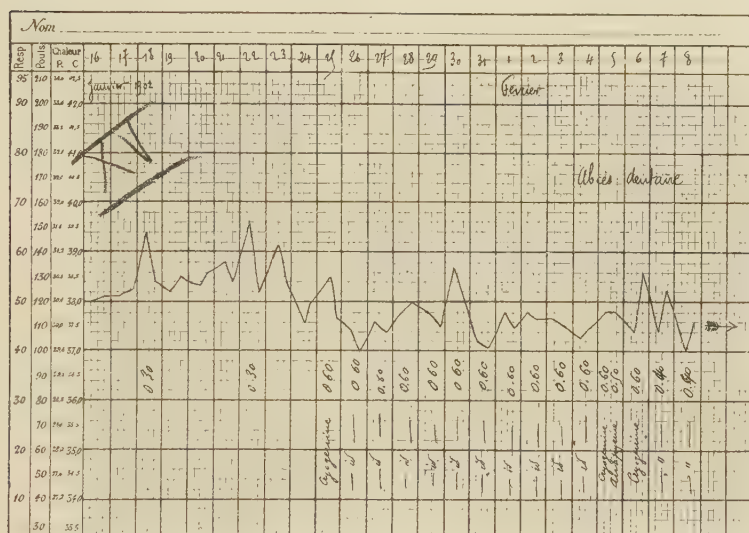
*Tuberculose pulmonaire ayant débuté il y a six mois environ. Fièvre élevée. Induration du sommet gauche. Submatité. Exagération des vibrations. Nombreux engorgements ganglionnaires, surtout sus-claviculaires bilatéraux.*

X..... 26 ans, né et demeurant à Lyon.

Le malade est certainement de souche bacillaire. Dans ses antécédents personnels, on ne trouve rien de bien marqué à relater : il aurait toujours joui d'une bonne santé habituelle jusqu'au moment où il fut pris brusquement d'inappétence, de sueurs nocturnes, de faiblesse en même temps que de fièvre (juillet 1902). Il n'a jamais eu d'hémoptysies, ni de crachats hémoptoïques.

L'examen de la cage thoracique montre de l'amaigrisse-

ment : les clavicules sont saillantes, les épaules osseuses et les espaces intercostaux affaissés. Dans les dépressions sus-claviculaires et dans les régions carotidiennes on sent de nombreux ganglions assez mobiles, un peu douloureux à la palpation et du volume de noyaux de cerises. La percussion des poumons, en arrière comme en avant, donne une submatité des deux sommets ; cette submatité semble cependant être plus accusée à gauche. La palpation donne à ce niveau une exagération des vibrations thoraciques et



l'auscultation révèle, surtout en arrière et à gauche, de l'induration pulmonaire. Après les quintes de toux et les inspirations profondes, on a quelques rares craquements fins, discrets, qui se perçoivent surtout stéthoscopiquement dans les fosses sus-claviculaires.

La toux est assez fréquente, sèche ; pas d'expectoration.

Ce qui frappe surtout chez ce malade, c'est sa température qui est ce soir (6 décembre) de 39°.

Anorexie presque complète. Pas de vomissement, pas de diarrhée.

Rien au cœur.

Les urines ne renferment pas d'albumine.

*6 décembre.* — En présence de la température, on prescrit au malade un cachet de cryogénine de 0,30 centigrammes.

*10 décembre.* — Le thermomètre qui était descendu au-dessous de 38°, s'est relevé le 8 au soir à 38° 4.

*24 décembre.* — Le 12 de ce mois le malade a repris 30 centigrammes de cryogénine en un cachet. Sa température est tombée à 37°5. Depuis cette date, elle oscille entre 38°6 et 37° 5.

*27 décembre.* — Le thermomètre marque ce soir 39°4. On donne 30 centigrammes de cryogénine et une heure après le thermomètre avait déjà notablement descendu.

*12 janvier 1903.* — Afin de maintenir le malade à une température qui ne l'incommode pas ou peu (autour de 38°) il prend régulièrement chaque soir 0 gr. 30 de cryogénine.

*25 janvier.* — Afin d'éviter l'accoutumance, on a suspendu l'antipyrétique le 17 janvier et dès le lendemain le thermomètre marque 39°4. Sous l'influence d'une nouvelle dose de cryogénine de 30 centigrammes, la température s'est maintenue entre 38 et 38°8 pendant cinq jours consécutifs. Le sixième jour elle a atteint 39°6. Sous l'influence de 0,30 centigrammes de cryogénine, elle est retombée au-dessous de 38°.

*8 février.* — Afin de savoir si une dose de cryogénine double produirait un abaissement plus marqué, nous avons prescrit 0 gr. 60 par jour. Le thermomètre est en effet tombé à 37° et s'est maintenu entre 37 et 38° jusqu'au 5 janvier, jour où le malade a souffert des dents et a eu un abcès dentaire. Ce jour-là, outre son cachet de 0 gr. 60 de cryogénine, il a pris 0 gr. 50 d'antipyrine. Le thermomètre n'en est pas moins monté à 38°6 le 6 janvier. Depuis deux jours, il suit une marche descendante que l'on assure par l'administration journalière de 0 gr. 40 de cryogénine.

Les lésions pulmonaires sont au même point. Le poids du malade qui était en décembre de 51 kilos est actuellement de 53 kilos 500.

#### OBSERVATION XVI

(Due à l'obligeance de M. le docteur CLÉMENT)

*Tuberculose pulmonaire. Cavernes au sommet droit.  
Craquements au sommet gauche*

Pierre B..., 38 ans, garçon de café, né à Bardonnèche (Italie), demeurant à Lyon. Entré salle Saint-Martin, lit n° 2, le 10 novembre 1902.

Père et mère morts du choléra en 1865. Un frère et une sœur en bonne santé. N'a pas de passé pathologique personnel et l'affection actuelle remonterait au mois d'octobre 1901. Le début en aurait été marqué par un frisson, un point de côté, de la toux avec expectoration. De temps à autre et à intervalles irréguliers, il avait eu quelques crachats hémoptoïques. Depuis cette époque, le malade a perdu l'appétit et aurait rapidement maigri de 40 kilogs au moins. Les forces ont diminué progressivement, les sueurs nocturnes sont apparues et la faiblesse musculaire devint telle que la marche elle-même arriva à être assez pénible.

A l'entrée, facies amaigri, pâle, étiré ; doigts hippocratiques. Gonflements bimalléolaires. Matité dans les deux fosses sus-épineuses. La ligne du sommet gauche est cependant plus abaissée que celle du sommet droit.

A l'auscultation : vaste caverne du sommet droit ; craquements nombreux à gauche.

La toux est fréquente, pénible ; l'expectoration est abondante, purulente.

L'appétit n'existe pas. Les sueurs nocturnes sont peu marquées.

Le 5 décembre au soir, la température est montée à 39°6. A la visite du matin, elle était déjà de 38°3. On prescrit 3 prises de cryogénine de 0 gr. 50 chaque.

16 décembre. — Pendant onze jours, le malade a pris chaque jour 1 gr. 50 de cryogénine. On supprime aujourd'hui l'antipyrétique.

20 décembre. — La température oscille autour de 38°.

29 décembre. — Le thermomètre qui oscillait chaque soir entre 37 et 39°4, a atteint ce soir 39°6 et l'on donne 1 gr. 50 de cryogénine.

La température redescend à 37°3, mais remonte deux jours après.

Le 2 janvier 1903, le malade quitte l'hôpital.

## OBSERVATION XVII

(Due à l'obligeance de M. le docteur CLÉMENT)

### *Tuberculose pulmonaire*

B..., Joseph, 35 ans, né et résidant à Lyon, entre le 27 novembre 1902, salle Saint-Louis, chambre n° 3. Mort le 7 décembre 1902.

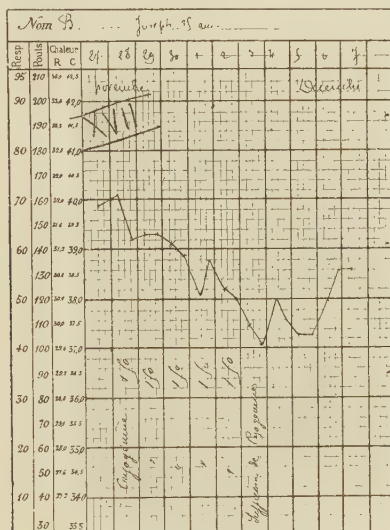
Père mort d'attaque d'apoplexie.

Mère morte d'affection pulmonaire.

Deux sœurs en très bonne santé.

Personnellement, le malade s'était assez bien porté jusqu'il y a trois ans, époque à laquelle débuta l'affection actuelle. Marié à 20 ans, sa femme est bien portante. Il a eu un enfant qui a succombé à l'âge de 3 mois d'affection inconnue du malade. Le malade avoue franchement être un alcoolique depuis 15 ans (il est négociant en vins), il a des cauchemars, rêves professionnels, pituites matutinales, crampes dans les mollets, tremblement. Il y a trois ans, il commença à maigrir et à perdre l'appétit ; il se mit à tousser et en même temps apparurent des sueurs nocturnes et un affaiblissement qui alla toujours en augmentant. Il n'en continua pas moins à boire plus que de mesure et il n'y a guère qu'un an qu'il a perdu ses habitudes éthyliques.

Depuis ce temps, des hémoptysies, d'ailleurs peu abondantes et fugaces, sont survenues quatre ou cinq fois. Mais très souvent les crachats ont été teintés de filets sanguins. Depuis un mois environ, le malade est en proie à



une dyspnée très marquée et qui n'est soulagée que par l'oxygène.

L'état général est mauvais et l'auscultation des poumons fait percevoir de nombreux râles humides et caverneux dans la fosse sous-épineuse droite.

### OBSERVATION XVIII

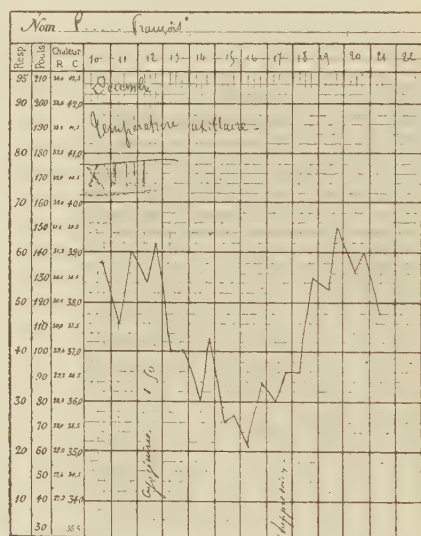
(Due à l'obligeance de M. le docteur CLÉMENT)

*Tuberculose pulmonaire. Craquements beaucoup plus marqués au sommet droit*

P..., François, 37 ans, robinetier, né à Mâcon, demeurant à Lyon. Entré une première fois le 28 juin 1902 et sorti en juillet. Fait un second séjour du 10 au 22 décembre 1902.

Il dit rentrer pour sa toux, son anorexie et sa faiblesse générale. Les antécédents héréditaires, collatéraux ou personnels sont nuls. Il y a environ vingt mois que le malade a commencé à tousser, perdre l'appétit; les sueurs nocturnes abondantes et l'insomnie n'ont pas tardé à apparaître. Et ces divers symptômes vont toujours s'accroissant. L'amaigrissement aurait été de 7 kilogs en trois mois.

En arrière, à la percussion, submatité du sommet gauche et s'étendant dans le tiers supérieur de ce poumon. A droite, matité dans les fosses sus et sous-épineuses. A l'auscultation,



tion, la respiration est simplement soufflante à gauche. A droite, au contraire, elle s'accompagne de craquements très nets. Les signes de percussion et d'auscultation sont les mêmes en avant.

Vomissements provoqués par la toux qui est pénible et ne s'accompagne pas d'expectoration bien marquée.

Rien au cœur.

Les urines et la température sont normales.

10 décembre 1902. — Le malade rentre dans le service,

salle Saint-Martin, lit n° 9. La toux a augmenté de fréquence et d'intensité, l'expectoration est beaucoup plus marquée. Le malade se plaint en outre de souffrir du ventre.

L'examen des poumons nous montre, en arrière : matité dans tout le tiers supérieur du poumon droit avec augmentation des vibrations vocales ; à l'auscultation, retentissement très considérable de la toux avec gargouillement au moment des secousses de toux ; râles cavernuleux pendant la respiration.

A gauche, la respiration est seulement un peu soufflante au sommet. Submatité du tiers supérieur. En avant, on retrouve les mêmes signes ; matité du sommet droit avec signes de petites cavernes.

Quintes de toux fréquentes.

Abondante expectoration purulente avec un peu de mucus : les crachats ne sont pas nummulaires.

Rien du côté du système circulatoire.

Du côté du tube digestif, l'appétit est assez bien conservé quoique l'amaigrissement soit notable. Le malade se plaint toutefois de digérer difficilement, de souffrir du ventre, d'être constipé et d'avoir de temps à autre des selles diarrhéiques peu abondantes.

La douleur abdominale siège au niveau de la fosse iliaque droite en dedans et vers l'épine iliaque. On sent, en effet une tuméfaction mal limitée, douloureuse à la palpation. Fièvre hectique.

On donne 3 prises de 0 gr.50 chaque de cryogénine et une potion avec 2 grammes d'hydrate de chloral.

17 décembre. — La température axillaire a notablement baissé et l'on supprime la cryogénine.

20 décembre. — La température est remontée depuis deux jours et se maintient aux environs de 39°.

22 décembre. — Le malade quitte le service.

## OBSERVATION XIX

(Due à l'obligeance de M. le docteur CLÉMENT)

### *Tuberculose pulmonaire*

B..., Charles, 26 ans, journalier, né à Avignon et demeurant à Lyon, entre le 40 octobre, salle Saint-Vincent, lit n° 4 et meurt le 9 janvier 1903.

Il entre dans le service pour toux, expectoration, faiblesse générale et surtout pour douleurs articulaires localisées aux tibio-tarsiennes.

Père et mère morts d'affections inconnues du malade.

N'avait jamais été malade jusqu'à son service militaire. Pendant son service, s'est mis à tousser d'une façon continue. Trois mois après sa libération, il eut une bronchite qui n'a fait que s'accroître. L'affection actuelle remonterait donc à 3 ans environ.

Aux poumons, submatité des deux sommets.

A l'auscultation, respiration rude et soufflante. Craquements aux deux sommets. Râles sibilants dans toute la hauteur des deux poumons. En avant, craquements très nets, surtout à droite dans la fosse sous-claviculaire. Les articulations tibio-tarsiennes présentent toutes deux de l'œdème qui est plus accentué à droite qu'à gauche. Cette articulation droite est également plus rouge. Les mouvements de flexion sont très douloureux et très limités ; les mouvements d'extension sont plus étendus ; quant aux mouvements d'abduction et d'adduction, ils sont plus douloureux.

Rien au cœur.

Urines troubles avec dépôt abondant, ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Expectoration abondante, franchement purulente.

*Du 29 octobre au 17 novembre. — Hémoptysies.*

19 novembre. — En présence de la température excessive on donne 3 grammes d'antipyrine par jour.

29 novembre. — Depuis plusieurs jours, le malade à des accès fébriles ; le soir, sa température monte à 40°, 40°5. En même temps, dyspnée et céphalée intense.

On supprime l'antipyrine.

1<sup>er</sup> décembre. — On donne 1 gr. 50 de cryogénine par jour en trois prises.

15 décembre. — Dans les premiers jours du traitement par la cryogénine, la température avait bien baissé aux environs de 37°. Mais depuis quelques jours, le thermomètre s'est relevé en oscillations ascendantes, et actuellement il varie entre 37 et 39°4.

15 décembre. — On augmente la dose de cryogénine et l'on donne 2 grammes en 4 prises.

20 décembre. — La température oscille entre 37 et 38°. On supprime la cryogénine.

9 janvier 1903. — Le malade va succomber et la température a fait de grandes oscillations entre 37 et 40°.

## OBSERVATION XX

(Due à l'obligeance de M. le professeur CHATIN, médecin des hôpitaux)

### *Pleurésie gauche à grand épanchement. Déplacement du cœur. Formule leucocytaire*

François V..., 23 ans, cartonier, demeurant à Lyon, entré salle Saint-Irénée, n° 26, le 25 novembre 1902.

Père mort de tuberculose pulmonaire. Sa mère et trois sœurs sont bien portantes. Personnellement, le malade ne se souvient pas avoir eu de maladie grave, il ne toussait pas, ne s'enrhumait pas très facilement, mais n'a jamais été solide et a été réformé au conseil de revision pour faiblesse de constitution.

Il y a un mois environ, il ressentit quelques frissons pas très intenses mais répétés; il eut un point de côté à gauche qui, au début, fut douloureux. L'acuité de ce point de côté devint considérable au bout de huit jours et s'accompagna d'une dyspnée intense; il dura deux à trois heures et disparut ne laissant qu'une sensation de pesanteur dans toute la partie gauche du thorax. Depuis, le malade a eu quelques frissons le soir, des sueurs profuses assez abondantes. Il y a quinze jours le médecin qui le traitait s'aperçut, dit le malade, d'une déviation du cœur et lui conseilla d'entrer à l'hôpital.

A son entrée, matité avec résistance au doigt dans toute la hauteur du poumon gauche en arrière; en avant skodisme sous la clavicule, matité de l'espace de Traube. La pointe du cœur bat à peu près à égale distance du mamelon droit et de la pointe du sternum. Pas de dyspnée. L'état général paraît assez bon : une ponction pratiquée le soir de l'entrée, donne issue à un litre de liquide verdâtre, très albumineux; l'évacuation est loin d'être complète, mais le cœur s'éloigne de l'appendice xyphoïde et le malade accuse de la diminution de la sensation de tension qu'il avait dans son côté gauche.

Le lendemain de l'entrée, nous constatons : pas de voussure, appendice xyphoïde légèrement dévié du côté gauche. Abolition complète des vibrations à la base gauche; en avant, elles sont sensiblement exagérées sous la clavicule, sensation de flot très nette. A l'auscultation, à la base, on n'entend pas le murmure vésiculaire, mais on perçoit faiblement un souffle qui va en augmentant à mesure qu'on ausculte plus près du sommet. Egophonie. Pectoriloquie aphone. Rien à droite.

Le cœur est très dévié : la pointe bat tout près de l'appendice xyphoïde; on sent la base du cœur au claquement des sigmoïdes dans le 3<sup>e</sup> espace droit, à 2 ou 3 centimètres du bord du sternum. Pas de souffle, ni de galop, le premier bruit paraît seulement un peu trainé.

Respiration : 20 à la minute.

26 décembre. — Ponction d'un litre. L'examen du dépôt centrifuge montre des globules rouges en quantité, pas de cellules endothéliales, mais des lymphocytes en assez grand nombre. Pas de polynucléaires, ni de gros mononucléaires.

Janvier 1903. — La matité qui avait paru diminuer rapidement est stationnaire jusqu'au niveau de la pointe de l'omoplate. Les vibrations sont nettement perçues à ce niveau. Frottements inspiratoires. Respiration très soufflante. Râles secs très inconstants.

La température de ce malade a été maintenue entre 37 et 38° par une dose journalière de 20 centigrammes de cryogénine. Mais aussitôt que l'on a suspendu l'usage de ce médicament la température a oscillé entre 38 et 39°. On a repris alors l'usage de la cryogénine et le thermomètre, ayant descendu, s'est remis à osciller entre 37 et 38°.

#### OBSERVATION XXI

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST,  
du sanatorium d'Hauteville)

*Tuberculose fibro-caséuse parenchymateuse lobulaire du sommet droit; infiltration à tendance caséuse corticale du même côté. Laryngite. Hémoptysies. Emphysème.*

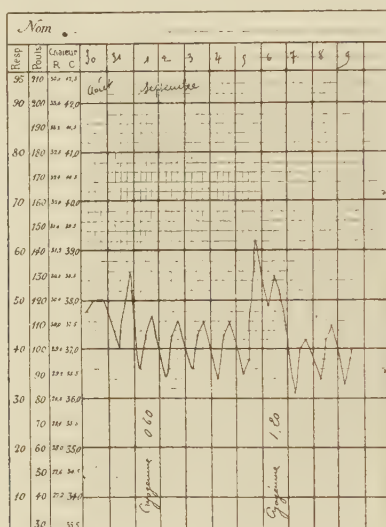
C..., 23 ans, né et demeurant à Nancy, entre le 28 mars 1902 à Hauteville et en sort le 10 septembre 1902.

Parents vivants et en bonne santé, deux frères et sœurs bien portants. Pas d'antécédents familiaux. Pas de contagion connue, pas de surmenage, ni d'alcoolisme. Pas de passé pathologique.

Début il y a six ans par une hémoptysie sans cause appréciable, en pleine santé : depuis lors, toux et expectoration par intervalles, sans altération bien sensible de l'état général. Tous les ans, à la même époque, l'hémoptysie

s'est renouvelée et toujours assez abondante. Depuis trois ou quatre mois, les symptômes s'accroissent et les troubles généraux apparaissent ; amaigrissement, sueurs, expectoration abondante, pas de troubles digestifs. Altération de la voix depuis un an environ.

Actuellement, le teint est pâle avec pommettes colorées. Amaigrissement assez sensible. Voix rauque. Appétit faible mais bonnes digestions, pas de diarrhée, ni constipation. Toux assez fréquente. Sueurs diurnes assez accusées. Sommeil assez bon. Doigts un peu spatulés. Urines : 0.



*A droite* : dans la fosse sus-épineuse, obscurité très marquée et défaut d'ampliation. Aux deux temps, râles sourds, disséminés, entrecoupés de bruits bronchiques polymorphes, peu modifiés par la toux, sans foyer. Dans la fosse sous-épineuse et presque jusqu'à la base respiration mieux entendue, mais mêmes bruits polymorphes aux deux temps. Submatité. Retentissement de la voix dans toute la hauteur.

En avant, submatité, inspiration humée et expiration prolongée assez bruyantes. Râles isolés, disséminés, sous-crépitants ; de plus, à la partie externe et dans la fosse sus-

claviculaire, foyer de râles sous-crépitaux, inspiratoires. Vibrations un peu augmentées.

*A gauche.* — Sonorité normale et vibrations diminuées. Respiration bruyante dans toute l'étendue du poumon; inspiration humée et expiration prolongée en avant et dans la fosse sus-épineuse. Pas de bruits anormaux même après la toux, à l'extrême base, en arrière, vibrations normales, et au début de l'inspiration quelques râles muqueux.

*29 avril.* — La température est à peu près normale, l'appétit assez bon, pas de sueurs. La toux et l'expectoration sont en diminution.

*19 mai.* — Etat stéthoscopique stationnaire.

*18 juin.* — Pas de fièvre, état digestif bon, mêmes signes d'auscultation.

*23 juillet.* — Température satisfaisante, et appétit bon, sueurs dans la journée. A droite, nombreux ronchus, avec bruits polymorphes et râles, cependant assez sourds et discrets dans la fosse sus-épineuse. Etat satisfaisant.

*20 août.* — Depuis une quinzaine de jours, le malade a présenté des hémoptysies successives, sans élévation de la température, mais qui résistent au traitement.

*6 septembre.* — Le malade a eu hier une température de 39°2. On a prescrit pour aujourd'hui deux cachets de cryogénine de 0 gr. 60 chaque. L'un sera pris à 2 h. 1/2, l'autre à 6 h. 1/2.

## OBSERVATION XXII

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST)

*Tuberculose à forme pleurogène profonde avec symphyse et infiltration sous-pleurale fibro-caséuse, généralisée à droite avec prédominance au sommet. Epiphenomènes inflammatoires à la base.*

F. . . , Pierre, 29 ans, né et demeurant au Creusot. Entre le 10 juillet 1902 au sanatorium et en sort le 7 décembre 1902.

Père vivant, bien portant. Mère morte d'affection incon-



27 juillet. — Les bruits bronchiques sont plus rares; mêmes râles dans toute la hauteur, cependant plus éclatants à la base.

23 août. — La température reste élevée (0 gr. 40 de cryogénine pendant cinq jours). Pas de sueurs.

27 septembre. — L'usage de la cryogénine n'amène aucun trouble digestif, ni diarrhée, ni céphalées; pas de sueurs.

21 octobre. — La température reste élevée dès que l'on supprime la cryogénine. Pas de diarrhée, ni sueurs. Sommeil médiocre.

5 novembre. — La température dépasse toujours 38° le soir; le malade a renoncé à l'usage des antipyrétiques. Quelques sueurs nocturnes.

5 décembre. — Appétit nul, sommeil très agité, sueurs. Expectoration abondante. Persistance de la fièvre.

### OBSERVATION XXIII

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST)

#### *Tuberculose à forme fibro-caséreuse parenchymateuse*

D.... Marie, 24 ans, née et demeurant à Lyon, entre au sanatorium le 30 juin et sort le 22 octobre 1902.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ou familiaux. On ne retrouve pas la trace de la contagion: pas de surmenage, ni de privations, logement salubre.

Fièvre typhoïde à l'âge de 7 ans. Début de l'affection actuelle en octobre dernier sans hémoptysies. Apparition de l'expectoration il y a trois semaines. Amaigrissement et perte des forces, sueurs nocturnes. Perte de poids de 6 kilogs environ depuis l'automne.

Actuellement, le faciès est normalement coloré et l'embonpoint encore satisfaisant; appétit médiocre, mais digestif et selles régulières. Toux fréquente. Peu d'expectoration.

toration. Sommeil médiocre avec sueurs nocturnes. Essoufflement à l'occasion des efforts, voix normale, ongles normaux, quelques adénites sous-maxillaires.

A droite, dans la fosse sus-épineuse, sonorité et vibrations normales; obscurité respiratoire assez marquée sans rythme emphysémateux; pas de bruits anormaux, même après la toux. Rien dans le reste de la hauteur. En avant, la percussion donne un timbre plus élevé. Respiration un peu rude, sans bruits anormaux, mais avec exagération des vibrations et retentissement de la voix.

A gauche, dans la fosse sus-épineuse, submatité et résistance au doigt, exagération des vibrations; bruits bronchiques disséminés aux deux temps et râles sous-crépitaux humides inspiratoires dans toute la région, renforcés par la toux. Dans tout le reste de la hauteur du poumon gauche, diminution de la sonorité et rudesse légère de la respiration; dans la fosse sous-épineuse frottements pleuraux superficiels et râles inspiratoires disséminés; un peu d'exagération des vibrations thoraciques. En avant, respiration rude avec légère augmentation des vibrations.

La mamelle gauche contient une petite tumeur, dure, sensible à la palpation.

Température subfébrile 37°9.

*Août 1902.* — Bien que la température n'atteigne que 37°9, on prescrit deux cachets de 0 gr. 40 de cryogénine, dont l'un sera pris à 10 heures du matin, l'autre à 3 heures de l'après-midi.

La température descend et pendant les quatre jours que la malade prend sa cryogénine, le thermomètre se maintient entre 36°2 et 36°8. Pas d'exagération des sueurs.

---

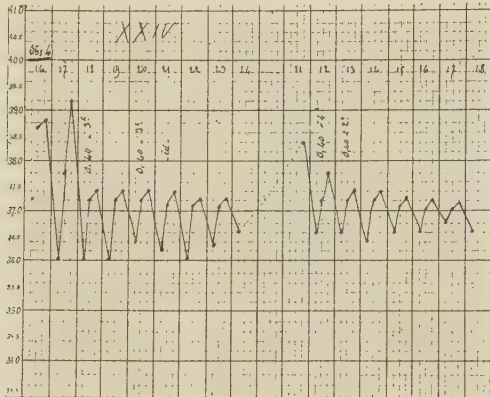
OBSERVATION XXIV

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST)

*Tuberculose du poumon droit. Infiltration fibro-caséuse sous-pleurale à gauche. Arthrite suppurée du coude droit.*

D....., garçon de café, 22 ans, demeurant à Lyon, entre au sanatorium le 16 août 1902, et en sort le 4 décembre 1902.

Parents bien portants ; aurait un frère atteint d'affection pulmonaire ainsi qu'une sœur, une deuxième sœur serait



morte de tuberculose pulmonaire. A 17 ans, le malade a eu la syphilis.

En novembre dernier, dans les premiers mois de son incorporation au régiment, il a une hémoptysie. Elle s'est renouvelée à plusieurs reprises sans cependant présenter la même importance. Réformé, il entre à l'hôpital de la Croix-Rousse. Expectoration depuis deux ou trois mois.

Actuellement, le facies est assez amaigri, mais encore coloré ; l'appétit est bon et les digestions satisfaisantes. Toux fréquente.

A droite, dans la fosse sus-épineuse, submatité et résistance au doigt, respiration obscure avec craquements humides inspiratoires disséminés, surtout à la partie interne. Après la toux, nombreux râles sous-crépitaux humides. Vibrations très exagérées. Dans la fosse sous-épineuse, à la partie interne, nombreux râles humides après la toux; obscurité respiratoire, retentissement de la voix.

En avant, matité, obscurité, retentissement de la voix, nombreux râles humides après les secousses de toux.

A gauche, au sommet, obscurité respiratoire. Pas de bruits anormaux. Dans la fosse sous-épineuse, aux deux temps, frottements légers sans râles proprement dits.

*2 septembre.* — La température reste fébrile.

*15 septembre.* — Température meilleure, à peu près normale depuis deux jours. Quelques douleurs dans l'articulation du coude que l'on immobilise dans un plâtre.

*10 octobre.* — La température est normale. La toux et l'expectoration sont stationnaires. L'appétit est médiocre, toutefois le poids a augmenté. Signes de ramollissement stationnaires des deux côtés.

#### OBSERVATION XXV

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST)

##### *Tuberculose à forme bronchique bilatérale et généralisée. Spéculum du sommet droit*

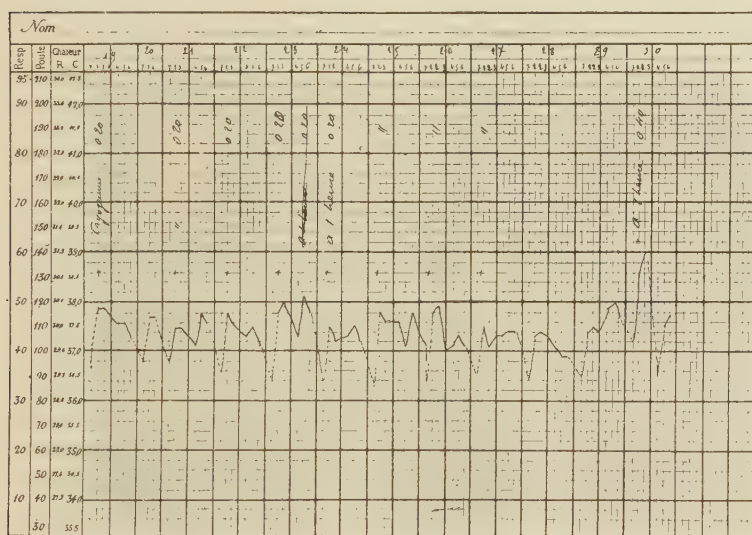
G... Eugène, 20 ans, né et demeurant à Lyon, entre au sanatorium le 4 juillet et en sort le 28 octobre 1902.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires ou consanguins du malade. Pas de passé pathologique jusqu'à il y a trois ans, époque à laquelle le malade contracta une pleurésie qui dura trois mois et guérit bien. Mais huit mois après les forces commencèrent à décliner et la toux apparut

en septembre 1901; elle fut bientôt suivie d'expectoration, jamais d'hémoptysies, amaigrissement modéré, pas de sueurs.

Actuellement le teint est pâle et la maigreur assez accusée, voix un peu altérée, température 38°.

A droite, dans la fosse sus-épineuse, matité avec résistance au doigt, respiration partout rude et saccadée, un peu soufflante, sans bruits anormaux même après la toux. Retentissement exagéré de la voix. Dans le reste de la



hauteur du poumon, la respiration s'entend partout d'une façon normale, peut-être un peu rude. En avant, la respiration est très rude et très saccadée; il n'y a pas de bruits anormaux, même après la toux.

A gauche, en arrière et au sommet, submatité, respiration très rude sans souffle, quelques craquements aux deux temps à la partie interne de la fosse sus-épineuse. En avant en un point très limité, respiration sub-cavitaire.

5 septembre. — La température est très irrégulière, sueurs assez fréquentes.

18 septembre. — La température est subfébrile.

20 octobre. — Même état de la température. Les signes d'auscultation demeurent stationnaires.

## OBSERVATION XXVI

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST)

*Tuberculose du sommet droit. Hémoptysies. Laryngite*

P... Marie, 22 ans, ménagère, demeurant à Aoste, entre le 5 juillet 1902 au sanatorium et sort le 17 novembre.

Parents vivants et bien portants, mariée, pas de grossesse, troubles nerveux saisonniers pendant plusieurs années à 16-18 ans.

Début très insidieux de l'affection actuelle il y a sept mois. En février, la malade a eu des hémoptysies; en avril, recrudescence des accidents : toux, sueurs, nouvelles hémoptysies.

Actuellement faciès coloré, appétit satisfaisant, digestions bonnes, ni diarrhée, ni constipation, toux assez fréquente, expectoration moyenne, nettement purulente, pas de sueurs, voix altérée et dysphonie très marquée.

A droite, dans la fosse sus-épineuse, respiration obscure, sans bruits anormaux dans la respiration normale, matité, bronchophonie et pectoriloquie aphone, après la toux souffle cavitaires et ébauche de gargouillement.

A gauche, respiration partout normale.

Rien en avant.

Cœur : bruits nouveaux et réguliers à 118.

25 juillet. — La température un peu irrégulière atteint souvent 37°5. La voix est toujours altérée, toux et expectoration moindres, tous les signes cavitaires ont disparu au sommet droit.

21 août. — La température est à peu près régulière sauf quelques élévations intermittentes, appétit bon, digestions faciles.

7 novembre. — Le malade vient d'avoir une série d'hémoptysies, assez sérieuses avec élévations thermiques. Actuellement tout est rentré dans l'ordre, voix très altérée. Pendant son séjour au sanatorium le malade a pris 4 kil. 850.

#### OBSERVATION XXVII

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST, du Sanatorium d'Hauteville)

*Tuberculose pulmonaire. Infiltration du poumon droit avec début de caséification. Début d'infiltration du poumon gauche.*

D... Etienne, comptable, 30 ans, né et demeurant à Lyon, entre sanatorium le 18 juillet 1902 et en sort le 15 octobre.

Père mort en 1891 de tuberculose pulmonaire. Mère vivante et bien portante. Pas de tare scrofuleuse. Le malade s'enrhumait facilement pendant l'hiver, le coryza revenait régulièrement chaque année. Bonne santé pendant son service militaire. Jusqu'en décembre 1901, rien de spécial à signaler ; à cette époque les premiers signes de l'affection actuelle se font sentir et se traduisent par un état de faiblesse progressive, des transpirations nocturnes abondantes, de l'amaigrissement (10 kilogs), de la toux et de l'expectoration, des crachats, épais, jaunâtres. Pas d'hémoptysies. Le malade dut garder la chambre pendant trois mois avec une fièvre assez forte. L'appétit n'a cependant jamais manqué. En avril dernier il reprit son travail jusqu'au mois de juin ; mais les symptômes reparurent plus accentués.

A l'entrée la toux est fréquente le matin et le soir ; elle s'accompagne d'expectoration épaisse, jaunâtre, parfois muqueuse ; l'essoufflement est facile. Face amaigrie ainsi que tout le corps. Acné rosacée sur le visage. Doigts hippocratiques. A l'auscultation, d'une façon générale, la respiration est bronchique, rude et

soufflante en certaines régions, obscure et lointaine en d'autres.

Au poumon droit, on ne perçoit pas de râles, ni de bruits surajoutés, même en faisant tousser le malade. A la base, sibilances inspiratoires. En arrière, respiration bronchique avec bruits de souffle assez intenses pour que l'on puisse les croire déterminés par une spéléonque ; ils sont dus très probablement à la dilatation des grosses bronches.

Au poumon gauche, le respiration est assez forte et un peu rude, respiration de suppléance. Pas de bruits anormaux. Dans la moitié inférieure et en arrière, respiration très obscure, lointaine ; latéralement, les bruits respiratoires sont soufflés, revêtant le caractère de l'emphysème.

Fièvre légère tous les soirs.

17 juillet. — La fièvre persiste malgré le repos au lit et malgré la cryogénine qui est administrée régulièrement (0.40).

27 août. — La température oscille toujours entre 37 et 38°. On supprime alors la cryogénine.

7 septembre. — La température a atteint plusieurs fois 38° 4 et une seule fois 39°. On essaye alors de prescrire à nouveau la cryogénine.

12 septembre. — Avec des doses variées de l'antipyrétique (0.40, 0.80, 0.20) la température oscille entre 36° 4 et 37° 6.

2 décembre. — Depuis une quinzaine, le malade ne prend plus de cryogénine et sa température vespérale dépasse maintenant 38°.

#### OBSERVATION XXVIII

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST)

*Tuberculose pulmonaire bilatérale à forme fibreuse à droite, avec tendance à l'évolution caséuse à gauche.  
Anémie. Laryngite*

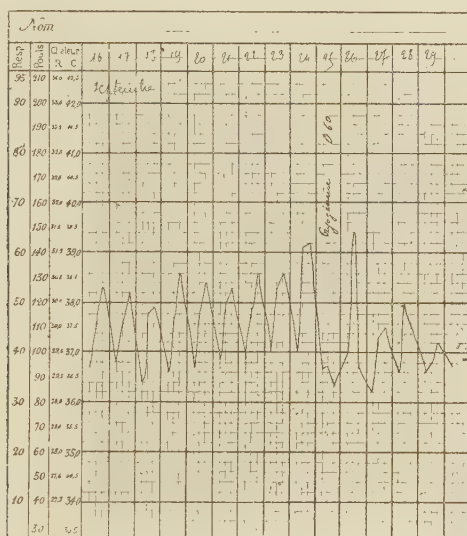
M... Maria, 31 ans, née à Lyon et y demeurant. Entrée

au sanatorium le 20 juin et sortie le 14 décembre 1902.

Père mort à 56 ans d'affection cérébro-spinale. Mère en bonne santé, quatre frères bien portants.

Comme passé pathologique, on note une fièvre typhoïde à 22 ans; la malade a eu trois enfants et deux fausses couches.

Dans le courant d'avril 1902, apparaît une laryngite accompagnée de toux quinteuse et de bronchite. Amaigrissement, fièvre légère, sueurs nocturnes, quelques crachats sanglants, anorexie.



A l'entrée, anémie assez prononcée. Essoufflement assez facile. Crachats muco-purulents. Aux poumons, vibrations augmentées à droite sous la clavicule. Submatité dans toute cette région. Diminution du murmure vésiculaire, expiration prolongée, inspiration en deux temps. A la partie interne, la respiration prend un timbre rude, bronchique. Pas de bruits anormaux, même après la toux. En arrière, diminution de la respiration au sommet, retentissement de la voix. Respiration normale au-dessous.

A gauche, diminution de la respiration et existence de craquements humides fixes dans toute l'étendue du poumon en avant, et dans la moitié supérieure en arrière.

14 juillet. — Etat s'est amélioré. La température oscille entre 36° et 37°.

27 juillet. — La malade a eu brusquement hier une élévation thermique à 38°, mais aujourd'hui la température a repris ses oscillations normales.

3 septembre. — La température tend à monter et depuis deux jours le thermomètre dépasse 38° le soir.

23 septembre. — Depuis une dizaine de jours la température fait de grandes oscillations entre 36° 5 le matin et 38° 6 environ le soir.

24 septembre. — Le thermomètre a atteint ce soir 39° 2 à six heures. A deux heures de l'après-midi, il marquait déjà 39° 4.

25 septembre. — Afin d'éviter l'accès fébrile on donne un cachet de 60 centigrammes à une heure de l'après-midi : la température reste au point où elle était le matin, c'est-à-dire à 36° 7. A six heures du soir le thermomètre marquait 36° 3.

#### OBSERVATION XXIX

(Due à l'obligeance de M. le docteur DUMAREST)

*Tuberculose pulmonaire fibro-caséreuse étendue à tout le poumon droit avec signes cavitaires au sommet. Infiltration du sommet gauche avec léger début de caséification.*

D..., Joséphine, 26 ans, demeurant à Lyon. Entrée au sanatorium le 1<sup>er</sup> septembre et sortie le 28 janvier 1903.

• Mère morte de suites de couches. Un frère mort de méningite à 4 mois, une sœur décédée de péritonite aiguë.

La malade s'est toujours bien portée jusqu'à l'âge de 22 ans. A ce moment, elle eut une gastrorrhagie très abon-

dante et fut traitée pendant quatorze mois pour un ulcus. Mariée, une fille bien portante, une fausse couche l'année dernière. Il y a trois ans, elle soigne pendant quelques mois une amie qui finit par succomber de tuberculose pulmonaire. Depuis un an, diminution des forces, anorexie, amaigrissement. En mars 1902, hémoptysie légère qui se reproduit le mois suivant. Fièvre vespérale, toux.

A l'entrée, l'état général laisse beaucoup à désirer ; la malade est anémiée, beaucoup d'essoufflement au moindre effort. Appétit assez bon. Toux fréquente. Expectoration très abondante jaune grisâtre. Sueurs nocturnes.

Aux poumons, submatité sous la clavicule droite, pas de modifications de la sonorité à gauche. Augmentation des vibrations thoraciques du côté droit.

A l'auscultation, on trouve :

Au poumon droit, diminution du murmure vésiculaire tant en avant qu'en arrière, expiration prolongée ; au-dessous la respiration est plus sensible. Râles et craquements humides à la fin de l'inspiration.

Au poumon gauche, respiration un peu rude ; l'inspiration, granuleuse, se fait en deux temps : l'expiration est légèrement soufflante. On note quelques frottements et râles légers sous la clavicule.

Rien aux autres appareils.

La température oscille chaque jour entre 37 et 38°.

*6 septembre.* — Afin de prévenir si possible la température du soir, on donne un cachet de 0,40 centigrammes de cryogénine à 3 heures. La température à six heures est de 37°3.

*7 septembre.* — La cryogénine est prise à 2 heures 1/2, et la température de 6 heures du soir est 37°.

*8 septembre.* — La cryogénine est prise à une heure et demie. A six heures, le thermomètre marque 36° 8.

*9 septembre.* — Pas de cryogénine ; la température vespérale est de 37°9.

*10 septembre.* — On donne deux cachets de 0,40, l'un à

2 heures, l'autre à 4 heures. A six heures, la température est de 37°5.

*11 septembre.* — Mêmes doses et aux mêmes heures que la veille. Le thermomètre descend de 38 (2 heures) à 37° (6 heures).

*12 septembre.* — On diminue la dose de cryogénine et l'on donne 0,60 à deux heures ; la température qui était à ce moment de 37°4 passe à 37°5 à six heures.

*24 septembre.* — Depuis douze jours, la malade n'a pas pris de cryogénine et la température s'est élevée deux fois à 39°2. D'une manière générale, les températures vespérales pendant cette période ont atteint 38°.

On redonne 0,80 centigrammes.

*27 septembre.* — Depuis 4 jours, la malade prend régulièrement 0,80 de cryogénine et sa température oscille entre 36°4 et 37°.

### OBSERVATION XXX

(Due à l'obligeance de M. le docteur BOYER, de Lyon).

#### *Tuberculose pulmonaire*

C..., 48 ans, né et demeurant à Lyon.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires ou collatéraux. Les antécédents personnels sont nuls. Nous n'avons aucun autre renseignement sur la maladie actuelle et sur les signes qui ont précédé son éclosion.

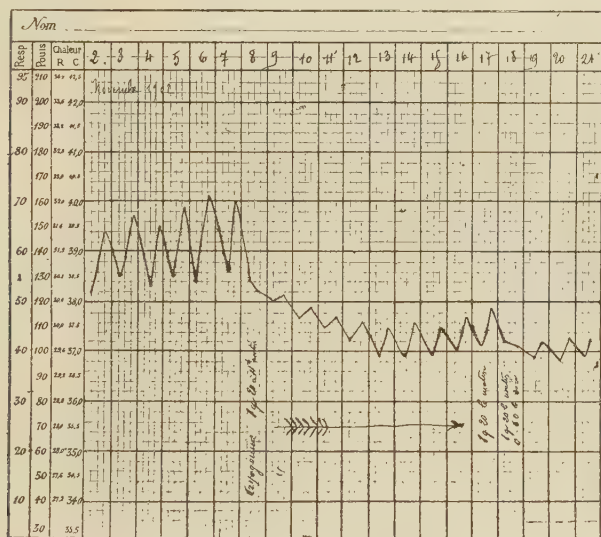
Le malade a eu cependant des sueurs profuses, de l'amaigrissement lent, mais progressif, quelques crachats hémoptoïques, de la perte des forces, de la toux et une légère expectoration.

L'examen du thorax révèle, en effet, de l'amaigrissement, les côtes sont saillantes et les espaces intercostaux déprimés. A la palpation, exagération des vibrations thoraciques au sommet. Matité des deux sommets. A l'auscultation,

craquements humides nombreux et gargouillements après les quintes de toux. En somme, tuberculose pulmonaire au deuxième degré.

Ce qui domine chez ce malade, ce sont les grandes oscillations que fait la température qui monte chaque soir aux environs de  $40^{\circ}$  et tombe le soir à  $38^{\circ}5$ .

Le 8 novembre 1902, à onze heures du matin, on donne au malade un cachet de cryogénine d'un gramme vingt centi-



grammes, afin de prévenir la température du soir. En effet, le thermomètre ne marque que  $38^{\circ}2$ . Chaque jour, le malade prendra désormais un cachet de cryogénine à onze heures du matin.

18 novembre. — Il semble que le malade se soit accoutumé à la médication antithermique qui lui a été prescrite, car depuis quatre jours les oscillations fébriles vont progressivement croissant. On donne alors, outre le cachet du matin, un deuxième cachet de 0,60 centigrammes à 4 heures du soir.

OBSERVATION XXXI

(Due à l'obligeance de M. le docteur BOYER, de Lyon).

*Tuberculose pulmonaire. Craquements secs.*

H..., 20 ans, né et demeurant à Lyon. Est vu pour la première fois en décembre 1902 par le docteur Boyer.

Ce malade présente tous les signes d'une tuberculose pulmonaire au premier degré, c'est-à-dire submatité légère des deux sommets, exagération des vibrations thoraciques, respiration granuleuse et craquements secs après les quintes de toux et les profondes inspirations. Sueurs nocturnes assez abondantes. Amaigrissement. Pas d'hémoptysies. Affaiblissement progressif.

Comme la température oscille autour de 39 et ne descend pas au-dessous de 38° 6, on donne au malade une dose journalière de 0,50 centigrammes de pyramidon en deux cachets de 0,25 à prendre, l'un le matin, l'autre le soir.

14 décembre. — Sous l'influence de la médication antithermique, la fièvre a légèrement diminué et les oscillations se font entre 37° 8 et 38° 8. L'abaissement n'a donc pas été bien considérable et l'on supprime aujourd'hui le pyramidon. On le remplace par la cryogénine qui est donnée à la dose de 1 gr. 20 à prendre chaque matin vers 11 heures.

15 décembre. — Dès le premier jour de l'administration de la cryogénine, la température vespérale, au lieu de monter au-dessus de 38° 5 comme elle le faisait chaque soir, n'atteint ce soir que 37° 6. On continue chaque jour la dose de 1 gr. 20 de cryogénine.

25 décembre. — Le malade va très bien et n'a pas de sueurs. Sa température est pour ainsi dire invariable. Chaque matin, le thermomètre marque 37° et le soir 37° 5 à 37° 3.

Des observations que nous avons recueillies, quelles conclusions allons-nous tirer ? Nous avons vu, en effet, que les doses ont été variables, que les abaissements n'ont pas toujours été mathématiquement proportionnels aux doses administrées, mais que rarement la cryogénine s'est trouvée en défaut. Il y a certainement là des causes diverses qui influent de manières différentes, qui entravent en un mot la défervescence cryogénique. Nous allons essayer de dépister ces causes et nous terminerons ces conclusions par une ébauche de parallèle entre les divers antithermiques qui peuvent être administrés concurremment à la cryogénine.

Bien que cette dernière ait une certaine action sur les formes aiguës de la tuberculose, son indication se trouve surtout dans la fièvre des formes chroniques. Les doses peuvent être très variées ; cependant il semble qu'il y ait une certaine dose minima limite (0.10 à 0.20 cent.), comme il y a une certaine dose que nous croyons prudent de ne point dépasser (2 grammes). Avec des doses moyennes (0.50 à 1 gr.) la température est, d'une manière générale, ramenée au voisinage de la normale et nous avons pu observer des abaissements de un, deux, deux degrés et demi avec des doses de 0.50 centigrammes. Dans l'observation XIII, la température initiale était de 40°3 ; on fit prendre au malade un cachet de cryogénine de 0.50 et le soir le thermomètre était à 38°2. Le lendemain matin, il était encore descendu plus bas (36°8). Cette chute thermique qui s'accuse le lendemain matin avait déjà été signalée par M. Dumarest, et comme lui, nous ferons

remarquer que c'est là un fait qui semble n'appartenir qu'à la cryogénine puisque les autres antithermiques ne font que retarder l'accès sans le supprimer.

Du reste, ce fait de la suppression de l'accès fébrile en implique un autre et M. le docteur Mouisset a observé un malade, chez lequel les accès fébriles furent certainement très modifiés par l'emploi de la cryogénine (observation XI). Le docteur Dumarest cite aussi un cas de ce genre. Cette dernière observation nous montre aussi que la défervescence obtenue n'a pas été fugace et passagère et qu'elle a pu se maintenir pendant quarante-huit heures. Ce fait a du reste été signalé par tous les auteurs qui, jusqu'à ce jour, ont étudié cliniquement la cryogénine et nous en trouvons la preuve dans de nombreuses observations (XIII, XV, VII, etc.) L'abaissement se fait parfois une heure après l'absorption, mais, le plus souvent, c'est entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> qu'il a lieu.

Nous abordons maintenant une question très importante et qui ne semble pas encore résolue, nous voulons parler de l'accumulation. En un mot :

a) Faut-il diminuer progressivement les doses et, en cela, suivre la thérapeutique indiquée par MM. Carrière et Boy-Teissier ?

b) Doit-on donner toujours des doses égales et quotidiennes ?

c) Doit-on augmenter la dose si les malades s'accoutument à celle qui leur est préventivement donnée ?

Le docteur Dumarest, une fois la défervescence obtenue et la courbe ramenée à un taux à peu près nor-

mal, maintient l'abaissement qu'il a produit avec une dose relativement forte, à l'aide de doses bien moindres, continuées pendant quelques jours. Pour lui, il y a tout avantage à commencer par une dose plus massive, administrée en une seule fois au début de l'ascension thermique, ou un peu avant, pendant un ou plusieurs jours. Il suffit ensuite de maintenir le résultat acquis à l'aide de doses décroissantes, de 0.40 à 0.20 centigrammes, données tous les jours, puis tous les deux jours seulement, à la même heure et continuée aussi longtemps qu'il est nécessaire. L'organisme fébrile reste donc véritablement imprégné par l'agent antithermique, il y a donc vraiment accumulation dans l'économie puisque des doses faibles sont efficaces, lorsqu'elles succèdent à des doses plus fortes antérieurement administrées. Il peut cependant y avoir des exceptions à cette règle et nous ne voulons point l'accepter sans aucune restriction. Dans l'observation XXI par exemple, le malade prend quotidiennement un cachet de 0.60 centigrammes et les doses sont répétées pendant cinq jours. Le sixième jour, le thermomètre fait un saut ascendant de près de deux degrés. Dans l'observation VII, la malade prend chaque jour un cachet de 0.25 centigrammes et pourtant sa température prend une allure franchement ascendante. Même fait se produit dans l'observation V. Enfin dans l'observation II, la dose a été progressivement augmentée et a été successivement de 0.15, 0.20, 0.30 centigrammes de cryogénine. A quoi tiennent donc ces différences?

L'élimination a-t-elle été plus rapide à certains mo-

ments ? L'imprégnation que nous avons vu réalisée dans le premier groupe de faits a-t-elle été ici mise en défaut ? La fièvre aurait-elle, elle-même, suivi une marche croissante régulière, sans la cryogénine ? L'organisme fébrile s'est-il accoutumé ? Toutes questions que nous laissons en suspens et que nous ne pouvons résoudre que par ce fait que, l'élimination à un moment donné a pu être plus rapide, ou que les terrains étant différents, il faut agir différemment. Ce fait se produit avec d'autres médicaments et l'accoutumance peut être plus rapide chez certains sujets, alors qu'elle peut être très longue à se produire chez d'autres. Il faudrait donc alors suivre attentivement le malade, augmenter les doses si la température augmente à nouveau, les diminuer si le thermomètre descend progressivement. Nous restons donc partisan de la méthode de la dose massive au début, suivie de doses plus faibles ultérieurement, avec cette restriction que le thermomètre doit servir de guide dans l'administration de la cryogénine. De toutes nos observations, il ressort un fait indéniable, celui de l'action antithermique de la cryogénine et lorsqu'elle est donnée avant ou au moment du début de l'accès fébrile, le tracé fait un plateau de quelques heures, comme s'il y avait véritablement lutte entre l'élément fièvre et l'élément cryogénine. Cette lutte est égale pendant quelques heures, puis la fièvre cède et la cryogénine victorieuse fait prendre au thermomètre une marche descendante progressive (observation XXII). Dans ce cas d'accès fébriles arrêtés dans leur évolution, l'action antipyrétique de la cryogénine est vraiment remarquable, car si nous lais-

sons les mêmes accès évoluer d'eux-mêmes, le thermomètre prendra une marche inverse et la température montera. De plus, cette action abortive vis-à-vis de l'accès peut être obtenue de deux façons différentes, soit que l'on donne dès le début une dose massive, soit que la dose soit fractionnée pendant la durée de l'accès. Avec M. le docteur Dumarest, nous conseillerons cependant la dose massive qui est plus simple pour le malade comme pour le médecin.

Cette question du plateau dans le tracé thermique nous amène à en examiner une autre qui lui est connexe, car si le plateau a lieu seulement lorsque la cryogénine a été prise avant ou au moment de l'accès, il n'existe plus dans les cas où la cryogénine a été administrée pendant l'accès. Ainsi chez le malade de l'observation XXII, la température prise à une heure de l'après-midi est de 38° 2. On donne alors 0,80 centigrammes de cryogénine en un cachet. A deux heures, c'est-à-dire une heure après l'absorption de l'antipyétique, le thermomètre a continué sa marche ascendante et atteint 38° 9. A trois heures cependant, il commence à baisser et sa marche est ensuite graduellement descendante pour atteindre le lendemain matin 37° 3. Ici, nous n'avons donc point eu de plateau et la courbe au contraire a fait un crochet suivi d'une descente brusque et durable. Le tracé qui accompagne l'observation XXIV est aussi très instructif et nous montre la température faisant chaque jour son crochet quotidien.

Cependant il arrive parfois que la marche décroissante de la température ne soit pas figurée exactement

par une ligne droite et que la courbe présente un petit crochet vespéral qui est du reste passager : c'est un accident fugace et sans inconvénient, car le thermomètre n'en continue pas moins à poursuivre sa descente graduelle jusqu'au lendemain (obs. XXV). En résumé, cette question de crochet nous permet d'induire que la cryogénine produit son effet antithermique maximum, une à deux heures après son administration. C'est là du reste un fait observé par tous les auteurs qui se sont occupés de la question.

Voyons maintenant quels sont les effets produits par la suppression brusque de la cryogénine chez un malade qui n'en prend pas accidentellement une seule fois mais au contraire qui en fait son traitement journalier : en un mot voyons comment se comporte la température d'un malade qui, soumis depuis quelques jours à la cryogénine l'abandonne brusquement.

Deux cas peuvent se produire : ou le malade est « saturé » par l'antipyrétique et sa température va rester un ou plusieurs jours stationnaire, ou le malade ne l'est pas et la fièvre guette l'instant où elle n'aura plus à redouter la cryogénine pour s'abattre de nouveau sur le malade.

Prenons tout d'abord le premier cas et voyons ce qui se passe alors dans l'observation XI, par exemple ; les 17, 18 et 19 décembre, le malade prend chaque jour un cachet de 0,50 centigrammes et pendant ces trois jours la température oscille entre 38 et 39. Pendant les sept jours suivants il ne prend pas de cryogénine et la température prend une marche ascendante dans son ensemble et va même atteindre 40°.

Même remarque pour la courbe figurée sous le numéro XVII : aussitôt que l'on cesse la cryogénine, la fièvre augmente à nouveau. Le fait est encore beaucoup plus manifeste dans l'observation suivante (XVIII) : avec 1 gr. 50 de cryogénine, la température axillaire de 39° 2 arrive en quatre jours à 35° 1, on supprime le sixième jour et le thermomètre remonte rapidement à 39° 5. Dans le deuxième cas, il arrive que la température ne remonte pas de suite et que le malade semble rester sous l'influence de l'antithermique pendant un ou plusieurs jours. C'est là encore un fait qui tend à prouver que la cryogénine s'accumule. Il ressort cependant de nos observations que la cryogénine est un excellent antithermique et que sous son influence on peut épargner aux tuberculeux une fièvre toujours pénible physiquement et même aussi moralement.

Le pouls suit l'évolution de la fièvre comme d'habitude. Il se ralentit et se renforce si la température baisse ; il augmente de fréquence et diminue sa tension si le thermomètre monte. Cependant, ce n'est pas une règle absolue, car il peut rester rapide dans les cas où le processus tuberculeux marche à grands pas. Boy-Tessier a constaté que pour un abaissement de trois degrés, le pouls était passé parallèlement de 90 à 72 et la tension elle-même s'était accrue.

Tous les auteurs qui ont suivi de près l'action antipyrétique de la cryogénine ont eu à enregistrer quelques insuccès et la simple lecture des observations que nous rapportons ne fera que confirmer ce que nous écrivons. Pour le docteur Dumarest, c'est tout

d'abord la fièvre d'intoxication tuberculeuse, celle liée aux poussées congestives qui résiste à la cryogénine.

Mais nous devons dire aussi que là où la cryogénine a échoué, d'autres antipyrétiques n'ont pas mieux agi et nous n'en donnerons pour preuve que l'observation XII dans laquelle une dose journalière de trois grammes d'antipyrine n'a amené qu'une détente passagère suivie d'une marche progressivement croissante de la température.

Dans ce cas même, la cryogénine a eu une action antipyrétique beaucoup plus nette que celle de l'antipyrine et il suffit de jeter un coup d'œil sur le tracé thermique pour s'en convaincre.

Dans la communication de M. le professeur Carrière, nous trouvons cette phrase : « Je n'ai jamais noté d'accidents de frissons, de diarrhée, de céphalée, d'insomnie, de troubles digestifs, d'anorexie, à la suite de l'administration, courte ou prolongée, de ce médicament ». Boy-Tessier n'a jamais observé de collapsus, bien qu'il ait eu plusieurs fois des abaissements thermiques considérables de quatre degrés (de 40°5 à 36°5). Dans quelques cas, cependant, nous avons noté du pyrosis passager. Jamais nous n'avons eu, même après une administration prolongée de 2 grammes par jour, ni frissons, ni collapsus, ni malaises, ni cyanose, ni troubles digestifs, ni éruptions cutanées. Cependant (Obs. VII), une malade du docteur Lyonnet aurait cessé de prendre la cryogénine (0,25 par jour), car, dit-elle, chaque fois qu'elle en prenait, elle avait des frissons.

Pour ce qui est des sueurs, les opinions sont

variables, et, à côté de M. Dumarest, qui n'aurait pas observé des sueurs profuses, MM. Carrière, Boy-Tessier, Chatin en ont observé. Au contraire, chez un malade de M. le docteur Mouisset (Obs. XI), la cryogénine aurait, dès le début du traitement, augmenté les sueurs, et celles-ci auraient ensuite été en diminuant progressivement, pour disparaître complètement ; et, bien que la cryogénine soit depuis longtemps continuée, le malade n'a toujours pas de sueurs.

Il ne nous a pas semblé que la cryogénine possédât une action analgésique parallèle à son action antipyrétique. De même que M. Dumarest avait pu constater cette neutralité dans plusieurs cas de névralgie faciale ou de céphalée congestive, nous nous expliquons bien que la cryogénine ne soit pas le spécifique de la grippe en temps que douleur, si elle peut l'être vis-à-vis de la température. Dans les grippes avec douleurs, la cryogénine doit aider le pyramidon ou l'antipyrine, mais elle ne doit pas chercher à les supplanter.

L'action antipyrétique était considérée par Laborde comme solidaire d'une modération de la sensibilité ; mais, bien que la cryogénine opère à la façon des antithermiques nervins, elle ne possède réellement aucune action hypnotique ou analgésiante.

Mais, ce fait de n'être pas un antithermique analgésique, comme le pyramidon ou l'antipyrine, est peu de chose, si l'on songe à la parfaite innocuité de la cryogénine. Cette dernière possède donc trois grandes qualités qui la rangent au premier rang des antipyrétiques : efficacité remarquable, absorption facile et action rapide ; joignons-y que l'usage peut en être prolongé sans inconvénients.

Nous ne voulons pas entrer dans une large discussion sur les accidents que peuvent provoquer les autres antithermiques.

A côté d'antipyritiques peu connus et peu employés à Lyon, comme la thiopyrine, la triphénine, la thermidine, le salinaphtol, la salipyrine, la neurodine, l'eupyrine, la lactophénine, etc., il en est beaucoup d'autres que nous avons vus employés chez les tuberculeux.

Le pyramidon n'a qu'une action passagère éphémère (6 heures en moyenne); la quinine, la phénacétine, l'antipyrine peuvent provoquer des phénomènes d'intoxication (éruptions, bourdonnements, dépression cardiaque, cyanose, collapsus). Et, au cas où ces médicaments, donnés à doses espacées, ne produisent momentanément pas d'accident, ils ne peuvent cependant pas être continués longtemps. L'acide salicylique, l'acétanilide et leurs dérivés échouent fréquemment; le gaiacol peut donner du collapsus. Nous pourrions continuer ce parallèle, mais la démonstration de la supériorité de la cryogénine nous semble faite, et dans le traitement de la fièvre des tuberculeux, la cryogénine sera utilement employée. Dans toutes nos observations, nous retrouvons le même mode d'administration, c'est-à-dire les cachets. Nous ne voulons point fixer de doses minima, car il peut se faire que des cachets de 0,45, 0,20 centigrammes amènent une déferescence suffisante. Mais, nous croyons prudent de ne point dépasser la dose journalière d'un gramme à 1 gr. 50, surtout lorsque celle-ci doit être longtemps prolongée. Rappelons cependant que certains malades

du docteur Clément ont pu prendre chaque jour deux grammes de cryogénine en quatre prises, sans aucun inconvénient.

La cryogénine a été associée à la quinine, au pyramidon, à l'antipyrine; nous croyons préférable de la donner seule, quitte à faire prendre au malade un autre cachet du médicament que l'on voulait lui associer.

---

### B. — Observations chez les Typhiques

Nous venons de voir comment agissait la cryogénine dans les affections fébriles chroniques. En sera-t-il de même pour les affections fébriles aiguës? Nous envisagerons tout d'abord la fièvre typhoïde et l'érysipèle. Il est vrai que la méthode de Brand ne peut être supplantée par le traitement à la cryogénine. Mais, il est des cas où une médication antithermique, autre que la balnéation, s'impose aux typhiques. L'emploi de la quinine, du salicylate de soude, de l'antipyrine peut présenter des inconvénients très marqués et, avec eux, c'est souvent une lutte continue entre la fièvre et l'antithermique et dont le thermomètre est l'arbitre. L'observation intégrale que nous rapportons plus bas a été publiée par nous récemment dans le *Lyon Médical*. Quant au très intéressant tracé thermique que nous avons recueilli nous n'aurions pu le transcrire en totalité et nous nous

sommes permis d'y faire les coupures qui nous ont paru les plus intéressantes.

Notre malade eut tout d'abord une pneumonie à évolution normale et qui fut suivie d'une dothiènementérie dont les signes apparurent pour ainsi dire un à un et qui, tout au début, ne se traduisit par aucun autre symptôme que la fièvre.

La défervescence en lysis de la pneumonie se faisait donc de façon régulière, lorsque brusquement, le 16 août au soir, la malade nous fit appeler et se plaignit d'une soif vive, de céphalée intense, de sueurs abondantes. Le thermomètre marquait 40°,7 : il n'y avait aucun symptôme morbide du côté du cœur et des poumons; un examen complet de la malade ne put rien déceler de plus. Nous n'instituons aucune médication : la fièvre persiste toute la nuit et le lendemain soir le thermomètre marquait 40°,5. Nous donnons à la malade un cachet de cryogénine de 1 gr. 50 : l'action antipyrétique que nous attendions ne tarde pas à se faire sentir et dépasse même nos prévisions. Si nous avons préféré la cryogénine, c'est qu'il nous était bien difficile de mettre un diagnostic autre que celui de fièvre sur cette affection. Aussi croyons-nous que, dans pareille circonstance, il ne nous sera fait aucun reproche d'avoir *traité la fièvre*. Certes, s'il est des cas où un fébricitant ne s'aperçoit pas de sa température, — et le fait existe pour quelques tuberculeux — il en est d'autres où la fièvre, plus aiguë et plus soudaine, terrasse les plus robustes : supprimez cette fièvre et le malade se sentira bien mieux, sans céphalée, sans sueurs, sans délire.

Au début de notre traitement nous avons hésité, tâtonné, afin de savoir quelle serait la dose réellement efficace. Aussi cette brusque hypothermie nous montre-t-elle que cette dose massive de 1 gr. 50 était trop forte et nous résolûmes alors de voir si des doses plus faibles agiraient tout autant. Il nous semble acquis qu'une dose de 0, 50 centigrammes de cryogénine en un seul cachet est suffisante pour abaisser la température de 1 à 2 degrés. Dans le cas particulier qui nous occupe, il semble en outre que 0,25 centigrammes ne suffisent pas à amener une apyrexie prolongée et assez marquée. Le fait que l'action antithermique est due à une action de présence, et que de faibles doses agissent tout aussi bien que des doses plus fortes a été mis en évidence chez les tuberculeux par M. Dumarest. Cette action de présence, nous l'avons constatée, mais nous croyons cependant que des doses moyennes agissent mieux que de plus faibles, du moins pour ce qui regarde notre malade. Nous n'avons jamais eu de phénomènes de collapsus, pas de nausées, pas ou presque pas de sueurs. Les vomissements, que la malade a présentés à un certain moment, sont certainement imputables à l'affection elle-même. Nous avons pris nous-même la température, nous avons surveillé la malade de très près et les cachets ont été exactement dosés par un de nos externes, M. Biot, étudiant en pharmacie.

---

OBSERVATION XXXII

*Pneumonie. Fièvre typhoïde. Ictère. Stomatite*

M<sup>me</sup> Eugénie G..., 42 ans, vermicellière, cours de la Liberté, 76.

La malade, notre voisine, est vue le samedi 2 août. Elle avait eu la veille un point de côté avec violent frisson, fièvre.

Rien d'important à signaler dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux. Mari bien portant. Une fille en excellente santé.

N'a pas de passé pathologique.

A l'inspection de la cage thoracique, rien d'anormal. La palpation nous révèle une notable augmentation des vibrations dans tout le côté droit du thorax. A la percussion, matité franche, très nette, s'étendant en arrière depuis la base du poumon jusqu'à mi-hauteur. A l'auscultation, bouffées de râles fins, crépitants, nombreux; à mi-hauteur du poumon, souffle tubaire peu marqué.

Pas d'expectoration. Température 39°,1. Toux sèche, peu fréquente.

4 août. — Crachats rouillés.

Rien au poumon gauche.

11 août. — La matité a fait place à la submatité. Plus de souffle.

16 août. — La malade qui jusque là s'était bien trouvée et ne souffrait pas trop, se plaint le soir de violente céphalée; le thermomètre, qui marquait ce matin 37°,5, a remonté à 40°,7.

Le poumon droit peut être considéré comme guéri; le gauche ne présente rien d'anormal.

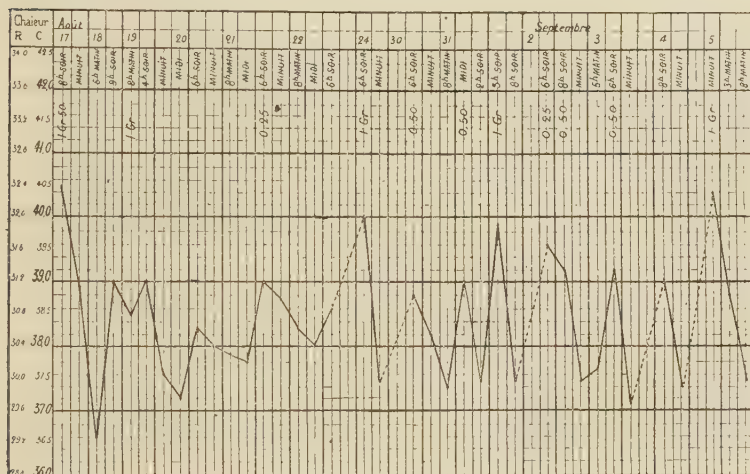
17 août. — La fièvre continue et le thermomètre est encore monté à 40°,5. Le ventre est souple, sans douleurs ni gargouillement dans la fosse iliaque, langue blanche,

étalée, rosée sur les bords. Constipation. Pas d'épistaxis ni de vomissements. Hypertrophie splénique.

Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

Nous prescrivons alors un cachet de cryogénine, 4 gr. 50, à huit heures du soir. La température commence à baisser et à neuf heures elle était à 39°,5, à minuit 38°,9.

18 août. — La défervescence a été brusque, mais cependant sans aucun inconvénient pour la malade. La température est de 36°,6 ce matin.



19 août. — Deux soirs de suite, le thermomètre marque 39° et nous donnons alors un nouveau cachet de cryogénine : même abaissement thermique. Notons que la quantité d'urine n'est, au dire de la malade, nullement diminuée.

20 août. — L'abaissement thermique s'est maintenu. Apparition des selles diarrhéiques fétides.

La température, qui était ce matin de 38°, est ce soir de 38° 3.

21 août. — Cryogénine, 0,25, pour une température de 39°. Six heures après, la température n'a baissé que de trois dixièmes. Cette marche descendante se continue cependant et deux heures après le thermomètre marque 38°.

24 août. — Malgré nos recommandations, la malade a pris des aliments que nous lui avions défendus. Le thermomètre remonte alors à 40°. Cryogénine 1 gr. Abaissement thermique six heures après l'absorption, 37°,5.

25 août. — Deux taches rosées lenticulaires très nettes. Nous croyons alors que le diagnostic de dothiéntérie s'impose désormais et nous instituons provisoirement la thérapeutique suivante : la température sera prise toutes les trois heures de jour et de nuit, et chaque fois que le thermomètre marquera 38°,5 et au-dessus, on fera prendre un cachet de 0.50 centigrammes de cryogénine.

Dans l'après-midi la malade a une selle diarrhéique avec stries sanglantes très nettes.

29 août. — Depuis quatre jours la fièvre n'a pas dépassé 38°,4,

30 août. — A 6 h. du soir, 38°,6. Un cachet de 0.50 cent.

8 — 38°,2

10 — 37°,6

31 août. — A deux heures du matin, la température a remonté à 39°.

Un cachet de 0,50 cent. ; à 7 heures 37°,4

A cinq heures du soir 39°,9. Un cachet d'un gramme. Trois heures après 37°,5.

3 septembre. — L'affection semble suivre son cours normal et la malade va très bien ; son unique préoccupation est de savoir quand elle mangera, et il faut une surveillance attentive pour ne lui laisser commettre aucune imprudence. Notons aujourd'hui encore une selle sanguinolente et des vomissements bilieux abondants et fréquents.

5 septembre. — La malade présente une teinte subictérique généralisée. La température se maintient entre 38°,8 et 37°,5.

6 septembre. — Devant nous absenter pendant quelques jours nous faisons entrer notre malade à Saint-Joseph dans le service du docteur Clément, alors remplacé par le docteur Chaballier.

*7 septembre.* — Teinte ictérique très prononcée des léguments et spécialement des conjonctives. Urines brun acajou. Constipation opiniâtre depuis trois jours. Langue étalée, uniformément blanche; pas de prostration. On prescrit 0,75 centig. de calomel.

*11 septembre.* — A midi la température était de 38°,8. Un cachet de 0,50 n'amène aucun abaissement; le thermomètre continue à monter, atteint 39°,2 à 3 heures; 39°,5 à 6 heures du soir. Nouveau cachet de 50 cent.: à 9 heures du soir, 39°,1; un troisième cachet de 0,50 est prescrit, à minuit 38°,6. L'ictère a notablement diminué. On redonne du calomel. Deux vomissements bilieux dans la journée.

*13 septembre.* — Gingivite mercurielle très prononcée.

A partir du septembre la température se maintient entre 37° et 38°. On donne chaque jour: quinine 0,50, non pas comme antithermique, mais comme tonique.

L'alimentation est reprise lentement et il ne se produit plus aucune élévation thermique. La malade quitte l'hôpital au milieu d'octobre, complètement guérie. Les urines ne présentent toujours ni sucre, ni albumine.

*25 novembre.* — Depuis plusieurs semaines, elle a repris son travail et se trouve en excellente santé.

Nous terminerons en disant que notre malade n'a présenté aucun phénomène morbide qui puisse être imputable à notre thérapeutique. Il va sans dire que la diète a été très rigoureuse et que nous ne tolérions qu'un demi-litre de lait par 24 heures, de la limonade, du sirop de groseille, quelques bouillons. Les vomissements qu'elle a eu sont imputables, sans contredit, à l'affection elle-même, car ils ont disparu avant la cessation du traitement; en tout cas, ils ne sont nullement comparables à ceux que produisent parfois de

faibles doses d'autres antipyrétiques. La malade n'a présenté ni phénomènes cutanés, ni bourdonnements d'oreilles, ni troubles de la vue, ni collapsus; en l'espace de 36 jours qu'a duré la pyrexie, elle a absorbé une dose totale de 17 gr. de cryogénine. L'innocuité, dans notre cas, a donc été parfaite comme elle l'a été chez les tuberculeux hectiques.

### OBSERVATION XXXIII

(Due à l'obligeance du professeur WEILL)

*Fèvre typhoïde. Otite. Phlébite légère de la veine fémorale*

F..., Irma, 12 ans, rue Béchevelin, 103, entre le 6 novembre 1902, salle Saint-Ferdinand. Sortie le 12 janvier 1903.

Père bien portant, éthylique.

Mère en bonne santé : une fausse couche après une chute, un enfant bien portant. Premières dents à quatre mois, elle a marché à quatorze mois. A eu la rougeole, la varicelle. Pas de convulsions.

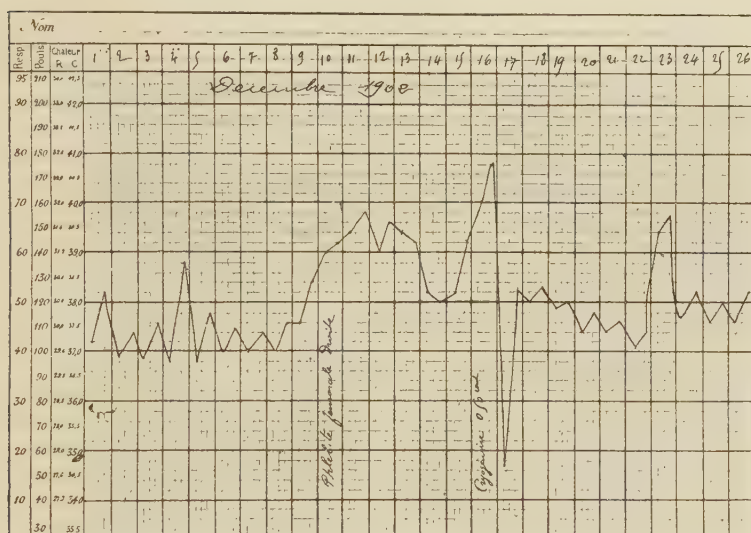
La maladie actuelle remonte environ au 24 octobre : elle eut des frissons, vomissements et douleurs abdominales vives. Pendant une semaine vomissements alimentaires.

Plus de douleurs abdominales depuis cinq jours environ. Céphalée. Pas d'épistaxis mais prostration marquée, délire, fièvre.

C'est une enfant pâle, maigre, d'apparence chétive. Etat de dépression assez marqué. Un peu de surdité due à l'emploi de la quinine ces jours-ci. Langue saburrale au centre, bordée d'une zone rouge; elle est humide. Pas d'ulcérations des piliers. Pas de météorisme abdominal. Douleur dans la fosse iliaque droite. Pas de gargouillement à ce niveau. Taches rosées lenticulaires très nettes, assez nombreuses (30 à 40). Splénomégalie.

Au cœur: pointe bat dans le 5<sup>e</sup> espace, en dedans du mamelon; les bruits sont bien frappés, le rythme régulier; à la base, au niveau de l'orifice pulmonaire, éclat particulier du deuxième bruit, donnant par instants l'impression d'une ébauche de dédoublement. Le pouls radial bat à 120, sans dirotisme. Hypotension.

Aux poumons, quelques râles muqueux aux deux bases; quelques râles sibilants au poumon droit. Pas de toux, ni dyspnée.



*12 novembre.* — On trouve des ulcérations sur les amygdales et une sur le bord droit de la langue, près de la base. Pouls à 140. On donne digitaline, 5 gouttes.

*13 novembre.* — Pouls à 100.

On trouve dans la région de l'orifice pulmonaire un souffle systolique qui naît par la pression moyenne et qui disparaît par la pression forte.

Foie et rate toujours hypertrophiés. Exagération des reflexes. Trépidation plantaire. Pas de Babinski.

*20 novembre.* — Quelques vomissements.

Quelques douleurs dans les deux jambes depuis deux jours. Le tibia est douloureux dans toute sa hauteur quand on l'explore par la pression ; pas de gonflement à ce niveau.

Douleur au niveau de l'oreille gauche. Odeur fade, fétide. Pas de gonflement autour de l'oreille. Cependant pression douloureuse au niveau du tragus. Douleur spontanée dans la région sterno-mastoidienne sans gonflement à ce niveau.

*27 novembre.* — Examen du sang :

|                |           |   |                    |      |
|----------------|-----------|---|--------------------|------|
| Hématies.....  | 4.500.000 | { | Polynucléaires.... | 68 % |
| Leucocytes.... | 7.000     |   | Lymphocytes.....   | 12 % |
|                |           |   | Mononucléaires...  | 20 % |

*16 décembre.* — Douleur d'oreille a complètement disparu. Douleur à la pression au niveau du pli de l'aine du côté droit, au niveau de la veine fémorale. Muscles voisins douloureux et contracturés. L'enfant tient sa jambe immobile, en abduction : elle a des lancées intermittentes : elle pousse alors des cris. Ces phénomènes se sont reproduits quatre fois depuis hier et chacun s'est prolongé 5 minutes environ. Température 40°6.

*17 décembre.* — L'enfant a pris un cachet de 0,25 de cryogénine hier soir à 8 heures. Un second cachet ce matin à 4 heures. Nuit calme ; un vomissement à minuit après l'ingestion d'une tasse de lait. Ce matin température 34°7,

Malgré cet abaissement thermique considérable pas de refroidissement, pas de cyanose. Cœur à 88.

*18 décembre.* — La température est remontée à la normale hier soir vers les 5 heures, environ 24 heures après l'absorption de la cryogénine. Deux vomissements, fréquents chez cette malade.

*29 décembre.* — On nourrit la malade avec des œufs et du poulet. Plus de douleur fémorale.

*10 janvier 1903.* — La température est montée hier soir à 40°. Sous l'influence de 0,25 centigrammes de cryogénine à 11 heures, elle est descendue à 37°8. deux heures après le thermomètre marquait 39°.

*11 janvier.* — La température est à 37°4.

*12 janvier.* — L'enfant est emmenée par ses parents.

Voici donc deux observations bien différentes si l'on se place au point de vue exclusif du traitement. Dans la première, la cryogénine a été le seul antithermique employé ; dans la seconde, elle est venue simplement aider à la balnéation qui était devenue impossible par le fait de la phlébite.

Nous ne voulons pas présenter la cryogénine comme le seul traitement de la dothiéntérie. Nous savons quels immenses services la méthode de Brand a rendu à la thérapeutique ; mais cependant il peut y avoir des contre-indications à la balnéation froide, il peut se faire qu'elle soit matériellement impossible et que l'entourage du malade ne puisse mener à bien la thérapeutique par les bains. La cryogénine peut donc rendre des services tout comme l'ont fait l'antipyrine ou la quinine. On pourra l'associer de même aux antiseptiques intestinaux.

Elle possède enfin cette supériorité que l'abaissement thermique est assez rapide et surtout qu'il est parfois assez prolongé. Cependant nous ne conseillerons point des doses supérieures à un gramme par jour et bien que nous n'ayons pas eu de phénomènes de collapsus, il peut se faire que chez certains malades plus particulièrement touchés, on ait à noter des accidents. Ne vaut-il pas mieux prévenir que guérir ? Ainsi chez la malade de l'observation XXXIII, la température est passée sans aucun accident de 40° 6 à 34° 7. Une telle défervescence est certainement trop accentuée et pourrait ne pas être toujours sans inconvénients. On pourrait donc suivre une thérapeutique parallèle à celle de Brand : chaque fois que le thermomètre dépasserait 38° 5 ou 39, on pourrait donner une dose de cryogénine de 0,50 ou 0,75 centigrammes. Mais nous ne voulons point nous appuyer sur nos deux observations pour ériger ce traitement en méthode et il faut attendre que l'expérimentation ait confirmé nos résultats. Nous n'aurons donc pour l'instant d'autres conclusions que celles-ci : dans la dothiéntérie, l'emploi de la cryogénine nous a donné des résultats satisfaisants, car l'action antipyrétique du médicament a toujours été réelle, efficace et n'a jamais occasionné d'accidents. Les défervescences ainsi obtenues ont varié suivant les doses administrées entre 1 et 3 degrés et n'ont pas été fugaces et passagères. En somme, le traitement de la fièvre typhoïde par la cryogénine peut aider à la balnéation et il peut la remplacer lorsqu'elle est impossible.

---

**C. — Observations de malades atteints d'érysipèles**

Nous allons maintenant voir un troisième groupe d'affections fébriles, dans lequel la cryogénine constitue encore ici un traitement d'exception, momentanément du moins, car les observations que nous présentons sont aussi peu nombreuses. Il est vrai que la température de l'érysipèle est peut-être celle qui cède le mieux aux antithermiques quelconques, et nombreux sont les traitements qui lui ont été opposés. Il nous a semblé cependant que, dans nos deux cas, la durée de l'affection streptococcique a été abrégée, que les douleurs de tension ont vite disparu et que l'extension des plaques érysipélateuses a été jugulée très rapidement. Les doses prescrites ont été variables, mais les résultats en sont restés favorables.

Nous devons à l'obligeance de M. le docteur Mouisset les deux observations qui suivent.

**OBSERVATION XXXIV**

(Due à l'obligeance de M. le docteur MOUISSET)

*Erysipèle de la face*

V... Marie, 22 ans, domestique, demeurant à Lyon, entrée salle Sainte-Marie, n° 12, le 17 janvier 1903, et sortie le 2 février 1903.

Rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires. Pas de maladies antérieures.

Une dizaine de jours avant son entrée, elle prit brusquement mal à la gorge avec de la céphalée, et cet état dura trois jours environ. Coryza.

La veille de son entrée, c'est-à-dire le 16 janvier, à 4 heures du soir, en rentrant d'une course, elle fut prise d'un violent frisson et de céphalalgie. En même temps, elle ressentit une douleur, très vive dit-elle, au niveau de la partie gauche du nez. Elle continua néanmoins son ouvrage. Deux vomissements : elle en avait eu un après le repas de midi, elle en eut un autre après le repas du soir. A son entrée, tuméfaction de la face, empiétant sur la partie gauche du nez, le front et la plus grande partie de la joue gauche et même la lèvre supérieure gauche. La coloration en est rouge violacée. Les paupières du côté gauche sont augmentées de volume et tuméfiées et la fente palpébrale s'ouvre moins qu'à droite. Au toucher, les parties tuméfiées sont dures et tendues. A la limite des parties malades et saines, on sent un bourrelet caractéristique.

Rien sur les autres parties du corps.

Pas trace d'éruption scarlatiniforme.

L'examen de la gorge ne présente actuellement rien de particulier.

Aux poumons, la respiration est normale. Au cœur, la pointe bat dans le cinquième espace en dedans du mamelon. Au premier temps, souffle à la pointe, doux, léger, se propageant mal dans l'aisselle et ne persistant pas dans la position assise.

Foie normal.

Abdomen souple, langue bonne, pas de diarrhée, ni constipation.

Température au-dessus de 39°.

*18 janvier.* — Nous sommes au huitième jour de la maladie; la face tout entière est tuméfiée et cette tuméfaction est étendue jusqu'aux mastoïdes des deux côtés : Le menton est respecté.

*19 janvier.* — La température du matin est de 39° On

donne un cachet de cryogénine de 0.50 centigrammes. Le thermomètre marque 38° à six heures du soir.

20 janvier. — Ce matin, 38°4 ; nouveau cachet de 0.50 le soir ; température 38°2.

21 janvier. — 37°2 ce matin, un cachet de 0.50 ; 37° le soir.

28 janvier. — Depuis sept jours la température de la malade n'a pas dépassé 37° et depuis le 23 janvier on a considéré la malade comme guérie.

#### OBSERVATION XXXV

Due à l'obligeance de M. le Docteur MOUISSET, médecin des hôpitaux.)

*Affection grave du genou gauche il y a dix ans. Résection. Il y a deux ans début de phénomènes douloureux dans le membre inférieur droit et impotence nécessitant un séjour au lit depuis huit mois. Quelques raideurs articulaires. Pas de douleurs thoraciques. Cyphose. Adipose progressive.*

B... Marie, salle Sainte-Marie, 22.

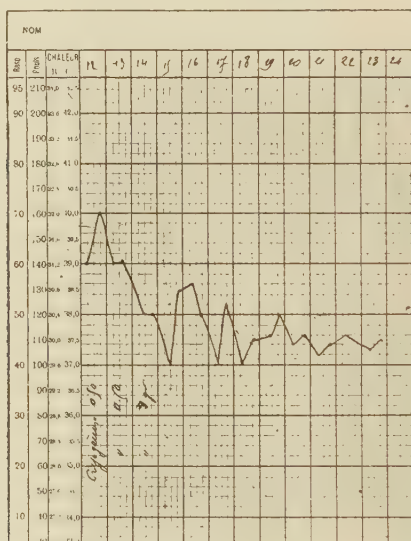
Rien à noter dans les antécédents héréditaires ou personnels sauf une arthrite du genou gauche. A la suite, santé excellente pendant trois ans. Il y a deux ans, douleurs dans les mouvements du genou et raideur. Il y a un an, douleurs sourdes, profondes, continues avec exacerbation 5 ou 6 fois par jour.

Il y a six à sept mois, ces douleurs ont quitté le genou et se sont localisées aux cuisses et aux hanches. L'œdème augmente. Depuis six mois, impotence complète.

Elle entre, le 6 janvier, dans le service de M. Vallas : œdème des membres inférieurs, l'œdème est dur, rosé. Adipose considérable. Le toucher vaginal fait sentir l'eschion droit qui est projeté vers la ligne médiane. En résumé, bassin ostéomalacique.

La malade se plaint aujourd'hui de fièvre et de douleurs dans les membres inférieurs. Rougeur intense diffuse sur les membres inférieurs et sur la partie inférieure du tronc. Existence d'un bourrelet. En somme plaque érysipélateuse. La malade n'a jamais eu d'érysipèle antérieurement. On prescrit 1 gramme de cryogénine (12 février).

13 février. — La température qui était hier au soir de 40° est ce matin de 39°. On fait prendre un nouveau cachet de dose égale à trois heures. A six heures, le thermomètre est à 39°.



14 février. — 38° ce matin. On donne deux cachets de 0.50. Température vespérale : 38°. La malade ne souffre plus et se sent très bien. La coloration de 3 plaques d'érysipélateuse a pâli. Il semble donc que la cryogénine ait eu une action rapide et qu'elle ait fait disparaître non seulement la fièvre, mais aussi la céphalée, les douleurs.

15 février. — 37° ce matin. Ce soir 38°.

16 février. — 38° le matin et le soir 38° seulement, bien que la cryogénine ait été supprimée.

1<sup>er</sup> mars. — Depuis la suppression, la température se maintient au-dessous de 37°.

Nos conclusions au sujet du traitement de l'érysipèle par la cryogénine ne peuvent donc être encore que provisoires. A ce point de vue, nous serons cependant plus affirmatif que pour ce qui regarde la fièvre typhoïde, car dans nos deux observations, la marche envahissante du streptocoque a été très vite arrêtée : il a suffi de quatre jours dans le premier cas pour que la température, primitivement à 40°, soit ramenée à 37° et qu'au bout de six jours la malade puisse être considérée comme guérie de son érysipèle facial.

Dans le second cas, la malade qui présentait un érysipèle très étendu des deux membres inférieurs et de la partie sous-ombilicale du tronc et qui était en proie à de violentes douleurs, a été soulagée dès le début du traitement par la cryogénine ; de plus, en six jours, la température avait disparu et les plaques érysipélateuses n'étaient plus visibles.

Dans ces deux cas l'action antithermique de la cryogénine a été très rapide et indirectement l'usage de cet antipyrétique a amené une prompte régression des phénomènes douloureux comme elle a entravé l'extension des plaques érysipélateuses. En somme il semble que nous ayons là un antithermique de choix, non pas seulement pour provoquer la défervescence, mais par contre-coup, pour calmer les douleurs que peuvent présenter les malades.

Il semblerait cependant (Obs. XXXV) que l'action antipyrétique de la cryogénine ait été plus longue à se produire, car deux fois de suite la température reste la même trois heures après l'absorption du cachet. Mais, cette action antithermique doit être indéniable,

car il est très probable que, sans la cryogénine, la température vespérale se fut élevée.

Bien que les divers auteurs qui se sont occupé de la cryogénine n'aient pas admis qu'à côté de son action antipyrétique elle puisse avoir une action analgésique, il semble qu'ici elle ait fait disparaître les douleurs. Cependant cette cessation de la céphalée, de la sensation de courbature peut bien être mise sur le compte de la disparition de la fièvre. Les deux opinions peuvent être soutenues et nous verrons plus bas que M. le Professeur Poncet reconnaît à la cryogénine une puissante action analgésique.

#### D. — Observations diverses

Dans ce quatrième groupe, nous avons réuni des observations diverses dans lesquelles la cryogénine a joué son rôle d'antithermique et n'a pas été prise en défaut.

C'est au point de vue seul de cette action antipyrétique de la cryogénine que nous présentons ces observations variées, car dans aucun cas nous n'avons eu d'action analgésique. C'est afin de démontrer que la cryogénine n'est pas seulement l'antipyrétique par excellence de la fièvre des tuberculeux (pulmonaires), mais aussi qu'elle peut l'être dans d'autres cas de tuberculose.

La cryogénine n'est pas un antithermique s'adressant à telle catégorie de malades, à l'exclusion de toutes les autres. Son action peut se montrer dans tous les cas où la fièvre, chronique ou aiguë, a besoin d'être modérée. Ces observations tendent aussi à prouver que la cryogénine ne nous a jamais donné d'accident d'aucune sorte.

### OBSERVATION XXXVI

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé BÉRARD,  
chirurgien des hôpitaux)

#### *Tumeur blanche du genou gauche. Arthrectomie*

T... Hyacinthe. 7 ans, né et demeurant à Alex. Entre salle Saint-Augustin le 3 février 1903.

Pas d'antécédents héréditaires. Cependant son père signale quelques poussées de bronchite.

Il y a deux ans environ que l'enfant a commencé à souffrir de son genou. C'est à ce moment que l'on a constaté une légère boiterie qui a toujours été en s'accroissant.

Il y a deux mois environ que les mouvements sont devenus impossibles: pour marcher, l'enfant s'appuyait sur la pointe du pied avec une légère rotation en dehors.

A l'entrée dans le service, fistule au-dessus de la tête du péroné, sensation d'empatement donnant une fausse fluctuation. Au tiers supérieur du tibia, vaste abcès qui a décollé les parties molles. La rotule semble plaquée contre le condyle externe. Atrophie musculaire notable. Œdème de la jambe.

5 février. — Arthrectomie.

6 février. — La température s'est élevée ce soir à 38°6.

7 février. — Le thermomètre marquait ce matin 39°8. On a donné à l'enfant un cachet de 50 centigrammes de cryogénine et la température de ce soir est de 39°4.

8 février. — Le thermomètre était ce matin à 38°6. A trois heures le malade reprend un cachet de cryogénine et à six heures le thermomètre marque 38°.

10 février. — On a supprimé la cryogénine pendant deux jours et la température qui s'était maintenue entre 37°6 et 38°5 tend à remonter.

11 février. — Un cachet de 50 centigrammes de cryogénine pour une température de 38°8.

*13 février.* — Depuis avant-hier le thermomètre descend rapidement.

*15 février.* — La température est ce soir de 39°,4. On donne 50 centigrammes.

*22 février.* — Depuis plusieurs jours le thermomètre oscille entre 37 et 38.

#### OBSERVATION XXXVII

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé BÉRARD, chirurgien des Hôpitaux)

##### *Péritonite bacillaire d'origine génitale*

M... (Mathilde), 22 ans, ménagère, née à Saint-Claude, entre à la première infirmerie le 26 juin 1902. Meurt le 2 août 1902.

Père mort vers 30 ans d'une affection que la malade ne peut préciser. Mère vivante; trois frères et sœurs vivants, mais de santé délicate. Pas de passé pathologique antérieur grave, mais anémie, faiblesse à peu près constante, rhumes faciles dans leurs apparitions et tenaces. La malade n'a jamais toussé, ni craché de sang.

Mariée. Accouchement il y a quatorze mois, qui a beaucoup affaibli la malade; l'enfant est bien portant. Depuis cet accouchement la faiblesse de la malade s'est accrue de façon très marquée et cette faiblesse augmente progressivement depuis cinq mois.

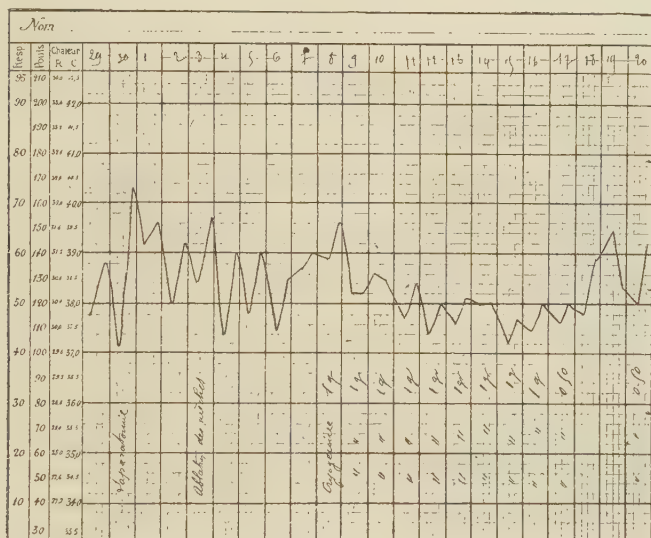
A l'entrée dans le service, ballonnement du ventre très marqué. Sonorité intestinale sous-ombilicale: les intestins semblent réunis en masse en ce point. Masses empâtées et indurées dans les fosses iliaques, mais surtout à droite. L'ascite, s'il en existe, est peu considérable; pas de méلœna. Pas de constipation. La malade depuis un mois environ va à la selle régulièrement tous les jours.

L'état général paraît profondément touché. L'émacia-

tion du corps est extrême. La malade, dont l'appétit est encore conservé a des sueurs abondantes, le matin surtout. Elle tousse un peu, mais ne crache pas. L'examen des poumons ne révèle pas grandes lésions : au sommet droit, signes d'induration.

Au cœur, pas de souffles orificiels; le deuxième bruit a un éclat sec et clangoreux; le pouls est rapide.

30 juin 1902. — Laparatomie sous-ombilicale médiane. Abscès froid péricœcal évacué par le vagin. Granulations



tuberculeuses péritonéales facilement enlevées par une compresse. Drain vaginal par des mèches.

3 juillet. — La température s'est maintenue autour de 39° depuis l'intervention. On enlève les mèches.

8 juillet. — Après l'ablation des mèches la température s'est mise à descendre quelque peu, mais le thermomètre fait de grandes oscillations entre 39 et 37°5. Ce soir, la température est de 39°7. On prescrit 1 gramme de cryogénine.

17 juillet. — Depuis que la malade est sous l'influence de la cryogénine, la température a baissé progressivement

et oscille autour de 37°8. On diminue la dose de cryogénine et on donne seulement 50 centigrammes aujourd'hui.

20 juillet. — La malade n'a pas pris son antipyrétique hier et avant-hier. Aussi le thermomètre est remonté à 39°4. On donne 50 centigrammes.

3 juillet. — Chaque fois que l'on supprime la cryogénine, la température monte et dépasse 39°5. Elle a même atteint 40°2. Si l'on rétablit la cryogénine, la température baisse et oscille alors entre 38 et 39°.

21 juillet. — L'état général de la malade baisse de plus en plus, et l'on a supprimé totalement la cryogénine depuis une quinzaine.

4 août. — La malade succombe.

#### OBSERVATION XXXVIII

(Due à l'obligeance de M. le professeur agrégé BÉRARD, chirurgien des Hôpitaux)

##### *Péritonite bacillaire*

F... (Jeanne-Marie), 6 ans, née et demeurant à Lyon, entre salle Sainte-Renée n° 25, le 10 novembre 1902. Morte le 18 mars 1903.

Mère bien portante; le père tousserait depuis une quinzaine d'années.

La malade a toujours été souffrante et n'a marché qu'à quinze mois.

Actuellement elle souffre depuis quinze jours, au niveau de la paroi abdominale, dit-elle. Il a été impossible d'en tirer des renseignements plus précis. La température était de 40° le soir de son entrée. Le lendemain matin, le thermomètre était à 39°.

Le 12, la malade jusque-là constipée, va à la selle à la suite d'un lavement et de purgatifs; son état général semble s'améliorer considérablement et l'enfant peut s'amuser avec d'autres camarades.

Le ventre est toujours ballonné, cependant aucune douleur à la palpation et à la pression ; sonorité exagérée à la percussion.

*13 novembre.* — La langue est légèrement saburrale, le pouls bat à 106 à la minute, mais il est très faible et semble irrégulier. La malade répond aux questions par monosyllabes et reste dans la prostration.

*14 novembre* — Température remonte à 40°, le ventre est très tendu, la cicatrice ombilicale commence à se déplier en doigt de gant, légère matité dans les parties déclives, tympanisme partout ailleurs et disparition de la matité hépatique. La circulation complémentaire s'établit, très riche sur les flancs ; la veine mammaire et la tégumentieuse abdominale forment une ligne ininterrompue et très visible.

*15 novembre.* — Application de collodion élastique. Sensation de flot très nette,

La malade présente de la voussure de la région thoracique supérieure. A l'auscultation, gros râles à la fin de l'inspiration aux deux sommets, mais surtout au sommet gauche, submatité à gauche.

*2 janvier.* — Laparotomie abdominale sous-ombilicale.

*12 janvier.* — Pansement : on trouve un peu de pus provenant de la profondeur.

*9 février.* — Fistule intestinale donnant issue aux matières fécales.

*28 février.* — La température fait de grandes oscillations entre 38° et 39° 5 depuis plusieurs semaines.

*3 mars.* — On prescrit chaque jour un cachet de 50 centigrammes de cryogénine.

*9 mars.* — La température a baissé progressivement et elle oscille maintenant entre 37° 6 et 38° 4. On supprime cependant la cryogénine en présence de l'état général qui s'aggrave.

---

OBSERVATION XXXIX

(Due à l'obligeance de M. le professeur WEILL)

*Pneumonie*

D... Marie-Séraphine, 3 ans, demeurant à Lyon, entrée le 23 décembre 1902, salle Saint-Ferdinand, 6, sortie le 27 janvier 1903.

Père vivant, a eu une pleurésie il y a quelques années.  
Mère morte de tuberculose pulmonaire.

Une sœur morte à 7 ans de méningite, une autre sœur vivante âgée de 11 ans qui serait malingre et tousserait fréquemment.

Pas de renseignements certains sur le passé de l'enfant qui, paraît-il, se serait toujours bien portée.

Le début de l'affection remonte à la nuit du 19 au 20 décembre : l'enfant a été prise brusquement de frissons violents, avec fièvre, agitation, sans délire et sans convulsions.

Au début, pas de diarrhée ; depuis hier, quatre selles diarrhéiques avec matières noirâtres.

Jamais d'épistaxis. Aurait eu de l'oppression à son entrée.  
T. 39° 6.

Le soir, à l'examen, on note que la malade est tranquille, n'a pas de délire et respire assez facilement. L'examen du thorax fait constater une légère diminution de l'expansion claviculaire correspondant au sommet droit du poulmon.

La palpation au même niveau révèle un léger frémissement ; l'auscultation y fait percevoir un foyer de râles crépitants, qui ne sont perceptibles que par moments ; à la percussion de la même région, on note un peu de submatité. Le reste du poulmon paraît sain. Il n'existe pas de souffle.

Rien au cœur. P : 130.

L'abdomen est souple, non douloureux, la malade n'a

jamais eu de vomissements depuis le début de l'affection.

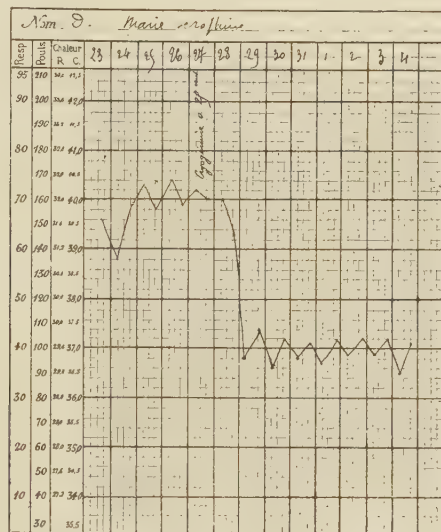
La langue est blanche, un peu rouge sur les bords, la muqueuse buccale est vaine, rien au pharynx.

Foie normal.

Urines.

25 décembre 1902. — La température s'élève à 40°2.

Les signes physiques se sont modifiés. L'expansion claviculaire est moins étendue du côté gauche; du même côté, à la partie moyenne du poumon, et en arrière, foyer de râles crépitants que l'on entend dans une zone submate à la percussion.



26 décembre. — Il y a une diminution de l'expansion à gauche. La malade se plaint de souffrir du ventre du côté droit.

28 décembre. — Trois heures après l'administration de la cryogénine, la température est tombée à 37°. Ce matin on entend un souffle et des râles crépitants dans la fosse sous-épineuse gauche.

29 décembre. — Le souffle a complètement disparu. Matité au sommet, défaut d'expansion. La température est tombée brusquement.

Nous voyons donc que dans toutes les affections aiguës que nous rapportons ici, la chute thermique provoquée par la cryogénine semble, d'une manière générale, aussi accentuée que dans les cas de tuberculose pulmonaire; mais l'action paraît plus éphémère, moins durable. Tandis que les défervescences que nous avons vues au début duraient parfois 24 à 48 heures, elles ne se présentent pas avec la même régularité dans les fièvres de suppurations; il suffisait en effet (observation XXXVII) de laisser la malade sans cryogénine, pour que la température s'élevât immédiatement. Ces fièvres de suppurations semblent donc résister davantage à la cryogénine; mais ce fait n'est pas particulier à ce médicament et il se produit avec les autres antithermiques connus. La cryogénine peut donc être utile dans des cas semblables, mais seulement pour abaisser des températures trop élevées sans provoquer d'accidents, sans amener de malaises d'aucune sorte. Nous ne lui reconnaissons dans ces cas aucune action analgésique, aucune action thérapeutique. Nous n'insisterons pas non plus sur la pneumonie, car la défervescence que nous montrons dans le tracé se fût peut-être produite sans la cryogénine; nous n'avons rapporté cette observation que pour tenir présent à la mémoire que la cryogénine peut être donnée dans cette affection et qu'il n'en résulte aucun trouble dans l'organisme malade.

Dans le rhumatisme tuberculeux, M. le professeur Poncet a eu d'excellents résultats et bien qu'il ne nous ait point communiqué ses observations, il a bien voulu nous dire quelques mots sur ce qu'il pensait de ce

nouvel antithermique. « Depuis quelques mois il a employé la cryogénine dans le traitement du rhumatisme tuberculeux. Il avait surtout en vue chez ses malades, atteints d'arthrites, de synovites aiguës, subaiguës, d'allure rhumatismale et de nature tuberculeuse, d'apporter un soulagement à leurs douleurs alors que le salicylate de soude, l'antipyrine, etc., avaient échoué. Les sujets, au nombre de huit à dix, ainsi traités, ont paru retirer un réel bénéfice de cette médication ».

« Non seulement, ils se disaient soulagés dès les premiers jours, mais les douleurs disparaissaient parfois complètement. L'état local s'améliorait le plus souvent en même temps et il n'est pas douteux pour M. Poncet que cette détente ne fût due à la cryogénine. Les premières doses administrées en cachets étaient de 0,25 à 0,50 centigrammes, et, suivant l'action du médicament, à 1 gramme. Plusieurs malades ainsi traités ont retrouvé le sommeil que les douleurs articulaires, souvent assez violentes, leur avaient fait perdre. Il est quelquefois nécessaire d'augmenter plus rapidement la dose du médicament pour lequel une certaine accoutumance semble s'établir assez vite. C'est ainsi que chez une jeune fille atteinte de rhumatisme tuberculeux polyarticulaire, la cryogénine, à la dose quotidienne de 50 centigrammes, avait, pour une première manifestation de ce genre, apporté à la douleur un réel soulagement. Dans une seconde attaque de rhumatisme articulaire, la dose de 50 centigrammes fut insuffisante et, dès le troisième jour, M. Poncet donna un gramme qui amena le résultat désiré ».

Il a du reste publié, dans la *Gazette des Hôpitaux* du 20 janvier dernier, une leçon clinique sur un cas de rhumatisme tuberculeux articulaire aigu chez un malade que lui avait adressé M. le Dr Garel et qui retira un bénéfice très appréciable du traitement par la cryogénine. M. Poncet s'est bien trouvé de cette médication antithermique et analgésique dans des ostéo-arthrites fongueuses douloureuses et de tels malades ont été également soulagés.

Lorsque nous avons formulé nos conclusions partielles pour l'étude du traitement de la fièvre des tuberculeux, nous avons omis, et à dessein, de parler de l'action de la cryogénine chez les cavitaires. Nulle part non plus, nous n'avons parlé des débilites, des cachectiques, en somme de ceux que la mort frappe d'avance et nous avons retardé jusqu'ici cette étude afin d'englober dans une même conclusion générale les résultats que l'on peut attendre de la médication par la cryogénine. Dans plusieurs des observations de tuberculeux, l'emploi de la cryogénine a été suspendu car l'état précaire des malades qui y avaient été soumis ne permettait plus de leur donner un antipyrétique quelconque. De même, dans les observations XXXVII et XXXVIII, on a jugé prudent de supprimer la cryogénine en présence de l'état général des malades. Outre que, chez ces malades, toute médication antithermique ne donne aucun résultat, il peut se faire que la cryogénine abaisse la température et précipite le dénouement fatal en faisant surgir quelque accident imprévu. A vrai dire, nous n'avons point noté de telles terminaisons, mais il suffisait de signaler qu'elles sont

possibles, pour exclure du traitement la médication antipyrétique et pour s'en défier chez les cavitaires avancés, chez les débilités, chez les cachectiques.

Souvenons-nous, en effet, que la cryogénine est un antithermique puissant et que, par le fait de cette action remarquable, il peut être funeste de la prescrire aux tuberculeux cavitaires ou aux tuberculeux à évolution rapide. L'état général des malades devra donc nous guider dans son administration.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'expérimenter la cryogénine dans d'autres affections fébriles (diphtérie, variole, scarlatine, grippe, impaludisme), mais d'autres que nous l'ont fait ; aussi espérons-nous que son pouvoir antipyrétique puissant ne se démentira pas et que des travaux ultérieurs viendront donner à la cryogénine encore un nouvel élan.

---



## CONCLUSIONS

---

I. — De toutes les semicarbazides depuis longtemps connues et surtout parmi celles qui ont été récemment décrites et étudiées par MM. A. et L. Lumière et J. Chevrotier, la cryogénine jouit au plus haut point de propriétés antithermiques.

II. — MM. A. et L. Lumière ont donné spécialement le nom de Cryogénine à la métabenzamidosemicarbazide.

III. — A dose thérapeutique, et chez les animaux, la cryogénine ne modifie nullement la respiration, ni la pression artérielle, ni le pouls ; elle est sans effet sur les ferments des digestions stomacale ou intestinale et n'a jamais amené aucun trouble dans les phénomènes d'assimilation.

IV. — Chez les tuberculeux, la cryogénine, à des doses variant entre 30 centigrammes à 1 gramme, amène :

1° des abaissements thermiques qui ont pu atteindre 2 degrés et même plus ;

2° une durée de l'abaissement qui a été plusieurs fois de 24 à 48 heures ;

3° une chute rapide de la température qui baisse environ 1 heure après l'absorption ;

4° la suppression ou la modification de certains accès fébriles.

V. — La cryogénine a été employée avec un égal succès dans certaines affections fébriles aiguës. Dans la dothiënterie notamment, elle pourra être d'un grand secours, lorsque la balnéation sera jugée impossible. L'on pourra faire évoluer la typhoïde sans fièvre pendant toute la durée de l'affection ou supprimer les températures élevées à mesure qu'elles se présenteront.

VI. — Cette action antipyrétique remarquable peut encore servir pour le traitement de l'érysipèle dont la durée nous a semblé abrégée.

VII. — La cryogénine a été employée avec succès dans le traitement du rhumatisme tuberculeux et elle paraît jouir non seulement d'une action antithermique mais aussi d'une action analgésique.

VIII. — Dans toutes les maladies fébriles aiguës, la cryogénine s'est toujours montrée comme un excellent antipyrétique (variole, scarlatine, rougeole).

IX. — La cryogénine n'a jamais amené aucun accident du fait de son emploi. Si elle a pu augmenter les sueurs dans quelques cas, elle présente d'autres avan-

tages qui compensent bien au-delà cette fâcheuse action. Notons cependant que beaucoup de malades n'ont pas eu des sueurs plus abondantes, que chez l'un même, les sueurs ont disparu en même temps que la fièvre a baissé.

X. — La cryogénine nous rendra donc surtout service dans la fièvre chronique des tuberculeux. Il faut cependant faire une réserve importante pour les tuberculeux cavitaires avancés ou à marche rapide chez qui le collapsus grave et parfois mortel peut être provoqué avec des doses même faibles chez certains sujets.

Vu :

*Le Président de la Thèse,*

SOULIER.

Vu :

*Pour le Doyen, l'Assesseur,*

LACASSAGNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 25 mars 1903.

*Le Recteur,*

*Président du Conseil de l'Université.*

G. COMPAYRÉ.

---



## BIBLIOGRAPHIE

---

### 1° SUR LES SEMICARBAZIDES

- E. FISCHER. — Liebig's Annalen der Chemie (190,113).
- CURTIUS. — (Heidenreich). Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft (27,56).
- THIELE, STANGE. — Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (27,31).
- Ch. HEUSER. — Liebig's Annalen der Chemie (288,312).
- BRUNING. — Liebig's Annalen der Chemie (253,41).
- E. FISCHER. — Liebig's Annalen der Chemie (199,284).
- WIDMAN. — Clève. Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft (31,381).
- W. TRAUBE-HOFFA. — Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (31,166).
- THIELE BAILEY. — Liebig's Annalen der Chemie (303,84).
- Th. STANGE. — Liebig's Annalen der Chemie (283,36 et 283-34).
- TINGLE. — American chemical Journal (23,224) et (23,227).
- PELLIZZARI. — Gazzetta chimica italiana (16,302).

- S. RINER, RICHEMANN. — Journal of the Chemical Society (53,551).
- PINNER. — Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (21,1224).
- HEWITT. — Journal of the chemical Society (59,210).
- CURTIUS BURKHARDT. — Journal für praktische Chemie (2,58, 208,220).
- C. HOFMAN. — Journal für praktische Chemie (2,53, 526).
- DEGNER, PECHMANN. — Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (30,649).
- ERRERA. — Gazzetta chimica italiana (2,518).
- RUDOLF. — Journal für praktische Chemie (48,436).
- LUMIÈRE et CHEVROTIER. — 1901. C.-R. juillet. Propriétés pharmacodynamiques de certaines semicarbazides aromatiques.

## 2° SUR LA CRYOGÉNINE

- LUMIÈRE et CHEVROTIER. — Sur les semicarbazides et leurs propriétés pharmacodynamiques. (Lyon 1903).
- DUMAREST. — La cryogénine dans la fièvre des tuberculeux. *Lyon médical* du 23 novembre 1902.
- GELIBERT. — Un nouvel antithermique : la cryogénine. Communication à la Société des sciences médicales de Lyon (19 novembre 1902).
- Professeur CARRIÈRE (Lille). — La cryogénine dans les fièvres. Communication présentée à l'Académie des sciences par le professeur Marey (29 décembre 1902).
- DEMURGER. — Sur un cas de fièvre typhoïde traitée par la cryogénine. (*Lyon médical* du 18 janvier 1903).

BOY-TESSIER et BRUNEAU. — La cryogénine dans quelques maladies infectieuses. *Marseille médical* du 1<sup>er</sup> février 1903.

*Professeur* PONCET (Lyon). — *In* : Rhumatisme tuberculeux, polyarthrite et synovites aiguës d'origine bacillaire. *Gazette des Hôpitaux* du 20 janvier 1903.

*Professeur* COMBEMALE (Lille). — La cryogénine, nouvel antithermique. *Echo médical du Nord* du 15 mars 1903.

AUDIBERT et COMBES, internes des hôpitaux de Marseille. — Cryogénine et tuberculose. *Gazette des Hôpitaux* du 26 mars 1903.

---



## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                       | Pages |
|-------------------------------------------------------|-------|
| AVANT-PROPOS.....                                     | 5     |
| INTRODUCTION.....                                     | 9     |
| CHAPITRE PREMIER. — Historique.....                   | 11    |
| CHAPITRE II. — Etude chimique.....                    | 25    |
| I. — Des semicarbazides en général.....               | 26    |
| II. — Généralités sur les semicarbazides connues .... | 29    |
| CHAPITRE III. — Etude pharmacodynamique.....          | 35    |
| La Métabenzamidosemicarbazide ou cryogénine ....      | 36    |
| CHAPITRE IV. — Observations .....                     | 59    |
| A. — Chez les Tuberculeux.....                        | 59    |
| B. — Chez les Typhiques .....                         | 121   |
| C. — Chez les Malades atteints d'érysipèle .....      | 133   |
| D. — Observations diverses .....                      | 138   |
| CONCLUSIONS.....                                      | 151   |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                   | 155   |

---





